



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

RELAÇÃO ENTRE STRESS E PERIODONTITE

Trabalho submetido por
Ivo Marques
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

RELAÇÃO ENTRE STRESS E PERIODONTITE

Trabalho submetido por
Ivo Miguel Soares Marques
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Associado Doutor Jorge Fonseca

e coorientado por
Mestre José Maria Neves Cardoso

Outubro de 2015

DEDICATÓRIA

Mãe, Pai! Obrigado por acreditarem em mim e por todo o apoio e esforço feito por vocês. Sem vós não poderia concretizar este sonho!

Joana, minha companheira de vida! Sei que sacrificaste muita coisa para me apoiares nesta aventura, por isso, agradeço-te do fundo do coração. Obrigado! Amo-te demais (IAMJ).

Ao meu filho José, que nasceu para me fazer sorrir e que mesmo tão pequenino já me ensinou a ver o mundo de outra forma. Obrigado filho!

Aos meus irmãos, Liliana e Tiago por acreditarem sempre em mim e por serem as pessoas que são!

Obrigado a todos!

AGRADECIMENTOS

Como em tudo na vida, o que fazemos não se deve somente ao esforço de uma só pessoa e por isso quero agradecer a todos os que me ajudaram a realizar este trabalho.

Em primeiro lugar, quero agradecer a disponibilidade, confiança, incentivo e motivação dadas pelo Professor Doutor Jorge Fonseca, orientador deste trabalho, expresso aqui a minha sincera gratidão.

Não posso também deixar de agradecer ao meu coorientador Mestre José Maria Cardoso pela sua disponibilidade, apoio e pelas horas que dedicou a este meu projeto, muito obrigado.

Quero também agradecer ao Professor Doutor José Martins dos Santos que se mostrou sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida e pela sua ajuda na elaboração deste trabalho.

Obrigado!

RESUMO

O stress pode ser descrito como um estado de tensão psicológica ou física causada por estímulos físicos, mentais ou emocionais, internos ou externos que alteram o correto funcionamento do organismo. Fatores stressantes são estímulos ou ocorrências que têm a capacidade de induzir respostas ao stress. As situações de stress promovem a ativação de três principais mecanismos homeostáticos mediados por: glândula hipofisária (eixo-hipotálamo-hipófise-adrenal), sistema nervoso simpático (noradrenalina e adrenalina) e inflamação neurogénica (neuro peptídeos)

A doença periodontal é uma patologia infecto-inflamatória dos tecidos de suporte dentários, que apresenta como fator etiológico principal a placa bacteriana. Os fatores bacterianos interagem com os diversos componentes celulares e moleculares do sistema imunitário originando uma resposta imunoinflamatória no hospedeiro cujas características clínicas variam desde a inflamação gengival, gengivite, até à destruição de tecidos periodontais que caracteriza a periodontite. No entanto, há que realçar que a gengivite, se não for tratada, pode evoluir para periodontite crónica.

Um dos fatores do hospedeiro, que demonstrou poder influenciar os processos imunoinflamatórios é o stress. Perante um agente causador de stress, uma das formas de reação do organismo é a ativação da glândula hipofisária, que desencadeia uma cascata de reações culminando com a segregação de cortisol.

A associação entre o stress e a doença periodontal tem sido observada em diversos estudos, assim como os mecanismos pelos quais os processos catabólicos a ela associados poderão interferir com os processos da imunidade inata que têm um papel importante na resposta do hospedeiro.

Assim é biologicamente plausível elaborar uma hipótese segundo a qual o aumento dos níveis de cortisol como resposta ao stress físico e psicológico, possa estar associado ao aumento da inflamação periodontal, nomeadamente ao início da Periodontite.

Palavras-chave: *stress; periodontite; cortisol*

ABSTRACT

Stress can be described as a state of psychological or physical tension caused by physical, mental or emotional, internal or external stimulation that alters the correct functioning of the body. Stressful stimulation factors are events that have the ability to induce stress responses. The stress situations promote the activation of three major homeostatic mechanisms mediated by: pituitary gland (hypothalamus-pituitary-adrenal axis), sympathetic nervous system (norepinephrine and epinephrine) and neurogenic inflammation (neuro peptides)

Periodontal disease is an infectious inflammatory disease of dental supporting tissues, the major etiological factor is the bacterial plaque. Bacterial factors interact with many cellular and molecular components of the immune system and this respond in the host immunoinflammatory system. The clinical features vary from gingival inflammation, gingivitis, to destruction of periodontal tissues that characterizes periodontitis. However, it should be noted that gingivitis, if left untreated, can progress to chronic periodontitis.

One of the host factors, which demonstrated to influence the immunoinflammatory processes is stress. Facing a stressful situation the body's reaction is the activation of the pituitary gland, which triggers a cascade of reactions culminating in cortisol segregation.

The association between stress and periodontal disease has been observed in several studies as well as the mechanisms by which the catabolic processes associated therewith may interfere with the processes of innate immunity play an important role in the host response.

So it is biologically plausible to put forward the hypothesis that the increased cortisol levels in response to physical and psychological stress, may be associated with increased periodontal inflammation, particularly in the early stage periodontitis.

Key words: *stress; periodontitis; cortisol*

ÍNDICE GERAL

I - INTRODUÇÃO	13
II - DESENVOLVIMENTO	15
1- Stress.....	15
1.1- Conceito.....	15
1.2- Tipos de Stress.....	16
1.3- Fases do Stress.....	17
1.4- Fatores de Stress.....	18
1.5- Vulnerabilidade ao stress	20
1.6- Burnout	21
1.7- Resposta biológica ao stress	22
2- Periodontite	25
2.1- Anatomia Periodontal.....	25
2.2- Doença periodontal	26
2.3- Periodontite.....	27
2.4- Epidemiologia da doença periodontal	28
2.5- Etiopatogenia da periodontite.....	29
<i>2.5.1- Placa bacteriana</i>	<i>29</i>
<i>2.5.2- Flora microbiana</i>	<i>31</i>
2.6- Mecanismo fisiopatológico da periodontite	33
2.7- Fatores de risco da doença periodontal	34
<i>2.7.1- Fatores de risco locais.....</i>	<i>35</i>
<i>2.7.2- Fatores de risco sistêmicos</i>	<i>35</i>
<i>2.7.3- Fatores de risco comportamentais.....</i>	<i>36</i>
2.8- Consequências sistêmicas da doença periodontal	36
3- Relação entre o Stress e Periodontite.....	39
3.1- Stress, Cortisol e o Sistema Imunitário	39
3.2- Influência do stress na periodontite	43
III - CONCLUSÃO.....	49
IV - BIBLIOGRAFIA	51

LISTA DE ABREVIATURAS

AVP: Arginina vasopressina

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica

CRH: Hormona libertadora de corticotrofina

DM: Diabetes mellitus

DP: Doença periodontal

HHA: Eixo hipotálamo- hipófise- adrenal

IgA: Imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina G

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-1ra: Recetor para interleucina 1

IL-4: Interleucina 4

IL-6: Interleucina 4

LPS: Lipopolissacarídeos

MMA: Metaloproteinases da matriz

OMS: Organização Mundial de Saúde

PA: Periodontite avançada

PCR: Proteína C reativa

PGE2: Prostaglandina E2

PMN: Leucócitos polimorfonucleares

RANKL: Recetor ativador do fator nuclear κ B

SGA: Síndrome Geral de Adaptação

SNA: Sistema Nervoso Autónomo

SNC: Sistema Nervoso Central

SNS: Sistema Nervoso Simpático

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral α

TRH: Hormona libertadora de tirotrofina

I - INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho foi fazer uma análise da literatura sobre os mecanismos envolvidos nas respostas ao stress e quais os seus efeitos sobre o sistema imunitário, procurando perceber qual a influência destes efeitos na doença periodontal.

Atualmente é muito frequente falar-se em stress. A organização mundial de saúde tem mostrado grande interesse nesta temática considerando que o stress em excesso é um dos problemas das sociedades modernas. O stress é percebido como uma inter-relação entre o indivíduo e o meio ambiente, levando-o a perceber e a sentir, que perante exigências de uma determinada situação os seus recursos individuais a nível biológico, psicológico e ou dos sistemas sociais não são suficientes para lidar com a mesma. Perante a perceção de uma situação de perigo, o Sistema Nervoso Simpático e o Sistema Endócrino, nomeadamente as glândulas supra-renais são estimulados respondendo com a secreção de epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina) e corticosteroides (cortisol), que quando estão em circulação na corrente sanguínea, aumentam a pressão arterial, os níveis de açúcar no sangue, a respiração, aumentando também a irrigação sanguínea a nível periférico. Esta estimulação do organismo permite que o organismo esteja preparado para responder numa situação de perigo sendo esta resposta adaptativa e de sobrevivência, mas também, uma elevada estimulação psicológica e orgânica arrastada no tempo pode ter efeitos negativos em termos biológicos e assim ter efeitos indesejados na saúde. O stress tem suscitado uma quantidade imensa de trabalhos de investigação por ser considerado um fenómeno universal. O stress afeta todo e qualquer ser humano, podendo lesar o bem-estar, a saúde física e psicológica do indivíduo, deteriorando a sua qualidade de vida. O sistema imunitário pode ser influenciado pelo stress por duas vias: sistema nervoso simpático e eixo hipotálamo-hipófise. O stress agudo ativa o sistema nervoso simpático e estimula a secreção de catecolaminas para a corrente sanguínea que por sua vez influenciam a atividade das células imunitárias. O stress crónico é responsável de forma indireta pela produção de cortisol, o qual está associado à depressão do sistema imunitário, podendo desta forma problemas psicossomáticos relacionarem-se com parâmetros clínicos da doença periodontal.

Dentro da doença periodontal existem duas entidades distintas, gengivite e a periodontite e ambas apresentam o mesmo agente etiológico (placa bacteriana). A

primeira caracteriza-se pela inflamação da gengiva sendo reversível no caso de se remover a placa bacteriana, contudo pode evoluir para uma periodontite se não for tratada. A periodontite divide-se em periodontite crónica e agressiva, é sobretudo uma patologia de cariz infeccioso que implica uma resposta imunoinflamatória exacerbada provocando a formação de bolsas e até mesmo a perda dentária. Apresenta como sinais e sintomas a inflamação gengival, edema, hemorragia gengival e a mobilidade dentária. A severidade e progressão da periodontite pode ser influenciada por vários fatores/ indicadores de risco podendo estes ser locais ou sistémicos, como restaurações debordantes que aumentam a retenção de placa bacteriana, tabaco, diabetes, alterações hormonais e a idade. Inúmeros estudos têm verificado que a periodontite apresenta implicações sistémicas e assim demonstram que doentes periodontais estão mais suscetíveis a problemas cardiovasculares como acidentes vasculares cerebrais, partos prematuros e dificuldade no controlo da glicémia no caso dos diabéticos.

Estudos recentes no campo da periodontologia têm sugerido que a progressão e a severidade da doença periodontal podem ser positivamente influenciadas por fatores ambientais, comportamentais e genéticos. Dentro destes fatores o stress tem sido sugerido como um potencial fator de risco para a doença periodontal. Trabalhos recentes na área da psiconeuroendocrinologia demonstram que os fatores psicossociais apresentam uma correlação com diferentes doenças do foro infeccioso como a periodontite.

II - DESENVOLVIMENTO

1- Stress

1.1- Conceito

O Stress é um termo que provém do Latim “ *stringo, stringere, strinxi*”, que significa apertar, comprimir ou restringir. Este termo foi introduzido no mundo da medicina para definir uma força aplicada contra a resistência de um corpo, verificando-se que qualquer alteração do meio interno ou externo que provoque um desequilíbrio da homeostasia, pode despoletar uma série de reações involuntárias e automáticas do organismo. (Leal, 1998; Meyer, 2003)

Hans Selye, na década de 50 foi um dos primeiros investigadores a estudar o Stress, considerando que este é uma resposta biológica não específica de um organismo a uma força física ou psicológica. Assim sendo a definição de Selye é baseada na resposta biológica e não no estímulo que a provoca, afirmando que a resposta varia apenas na sua duração e na sua gravidade em função da intensidade do estímulo. (Lazarus, 1993; Ogden, 2012)

Mais tarde na década de 70, McGrath definiu o stress como “uma condição de desequilíbrio substancial entre a exigência (física e/ou psíquica) e a capacidade de resposta, e cujo fracasso acarreta consequências importantes”. O stress é um termo frequentemente usado para descrever emoções e reações negativas aos acontecimentos adversos. No entanto uma das definições mais usadas de stress, considerada tecnicamente correta, consiste no seguinte: “stress é um estado de pressão psicológica ou físico causado por um estímulo adverso que o organismo pretende evitar e que pode ser mental, emocional ou físico, externo ou interno, que tende a perturbar o funcionamento do organismo”. (MacGrath, 1970)

Desta forma o “stress” pode ser descrito como um processo complexo com componentes tanto psicológicos como físicas que faz parte de um sistema dinâmico de inter-relações entre o indivíduo e o meio ambiente, com diferentes efeitos a nível individual. A resposta ao stress depende de características inerentes ao indivíduo, tais como, comportamentos de “coping”, predisposição genética, níveis de suporte social, e outros fatores, assim como de características do agente “stressor”. Os principais efeitos psicológicos das respostas incluem a ansiedade, a depressão e alterações da autoestima. (Boyapati, 2007; Ogden, 2012)

1.2- Tipos de Stress

Em 1983 Selye distinguiu quatro tipos de stress, sendo eles: hiperstress, hipostress, eustress e distress. Afirmando que quando a nossa capacidade de adaptação é ultrapassada estamos numa situação de hiperstress e quando somos pouco estimulados estamos em hipostress. (Favassa, Armiliato, & Kalinine, 2005)

O stress não é todo negativo e Selye distinguiu stress positivo de negativo.

Eustress – stress positivo, que causa prazer, provocado por tudo o que se quer e que nos causa harmonia sendo um stress de realização agradável.

Distress – stress negativo ou mau stress sendo tudo o que se faz com desgosto e que ultrapassa a capacidade de adaptação do indivíduo, onde normalmente predominam as sensações de ansiedade destrutiva, medo, tristeza e raiva. (Favassa et al, 2005; Leal, 1998; Sparrenbergera, Santos, & Lima, 2003)

Com o constante estudo deste tema, verifica-se hoje em dia uma subdivisão de categorias de stress e assim temos:

Stress Fisiológico- Como o próprio nome indica o stress fisiológico está ligado às respostas fisiológicas e tecidulares que o corpo apresenta quando está perante um agente nocivo. Estas reações estão relacionadas com os sistemas, nervoso e o sistema endócrino. (Favassa *et al*, 2005) Segundo Samulski, Chagas & Nitsch, 1996, citado em Favassa (2005) as ligações neuronais iniciam-se com os terminais recetores do sentido, envolvendo diversas áreas cerebrais e terminando junto aos nervos efetores da periferia do corpo. Já o sistema endócrino através da corrente sanguínea influencia os órgãos efetores pela ação das hormonas. As hormonas são classificadas em catabólicas ou anabólicas. Segundo Nitsch em Samulski (1996), existem duas vias possíveis no organismo para a produção destas hormonas: O eixo hipotálamo-hipófise-córtex da glândula supra-renal e o eixo hipotálamo – medula da glândula supra-renal. (Favassa *et al*, 2005) Perante um agente provocador de stress, o eixo hipotálamo hipófise-córtex da glândula supra-renal é o circuito com maior significado no que respeita à produção hormonal, em especial o cortisol. (Canali & Kruel, 2001) Segundo Guyton (1988), 95% de toda a atividade glucocorticoide é representada pelo cortisol, sendo um indicador de stress, que pode ser verificado através de análises sanguíneas ou de urina. (Canali & Kruel, 2001)

Stress Psicológico- Pode dizer-se que há stress psicológico quando os nossos processos cognitivos se apercebem de uma ameaça. (Leal, 1998; Meyer, 2003)

Stress social- Stress social ocorre quando existe perturbação por parte de uma unidade, ou perante pressões oriundas do sistema social. (Cohen & Wills, 1985)

O stress pode ser agudo, limitado no tempo, ou crónico, surgindo repetidas vezes.

Stress agudo- É um tipo de stress de curta duração, podendo ou não, ser de alta intensidade, como por exemplo uma agressão física ou emocional que leva o organismo a produzir uma resposta de defesa. (Leal, 1998; Ogden, 2012)

Stress crónico- Contrariamente ao agudo, é um tipo de stress que ocorre variadas vezes, próximas no tempo, originando uma resposta de adaptação frequente. (Leal, 1998; Ogden, 2012)

1.3- Fases do Stress

Após acabar os seus estudos Selye começou a observar doentes juntamente com os seus colegas e professores e ao contrário de todos os outros ele achou curioso que todos os doentes, independentemente da doença que os consumia, apresentavam os mesmos sintomas de enfraquecimento, chamando-lhe a Síndrome Geral de Adaptação (SGA). (Ogden, 2012)

Pesquisas efetuadas por Selye demonstraram que qualquer que fosse o estímulo (fonte de stress) o modelo de resposta biológica era similar, ocorrendo hiperatividade e hipertrofia do córtex das glândulas supra-renais, atrofia do timo, baço e gânglios linfáticos. Desta forma Selye definiu e descreveu a Síndrome Geral de Adaptação que se entende por uma resposta involuntária e não específica do organismo a qualquer agente, composta por três fases.

Fase 1- Reação de alarme, que ocorre imediatamente após uma experiência (fonte de stress) provocando uma alteração no sistema nervoso central ativando o sistema nervoso simpático, este por sua vez induz alterações fisiológicas importantes,

aumentando a tensão arterial e os níveis de adrenalina. A reação de alarme é subdividida em duas fases: a fase de choque e a fase de contra choque. A fase de choque surge como reação ao estímulo com: taquicardia, diminuição do tônus muscular e diminuição da temperatura. “A fase de contra choque manifesta-se como uma fase de rebound” (Leal, 1998), em que toda a energia se canaliza para o aumento do nível de corticoides.

Fase 2- Fase de resistência, em que o organismo se encontra em equilíbrio entre a agressão e a resistência. Nesta fase os sintomas fisiológicos presentes na fase 1 tendem a desaparecer e o organismo volta á normalidade.

Fase 3- Fase de exaustão. Quando a exposição ao agente indutor de stress ultrapassa o limite da fase de resistência, fazendo com que os sintomas vividos na fase de alarme reapareçam. (Abreu, 2000; Ogden, 2012)

1.4- Fatores de Stress

O stress é resultante da interação entre o indivíduo e o meio ambiente em que está inserido. Não se pode prever com eficácia o impacto que um determinado ambiente irá exercer sobre um indivíduo, sem termos em consideração o significado que esse ambiente tem para o mesmo, logo o efeito que o agente de stress provoca, depende mais das características de personalidade do indivíduo, características variáveis de pessoa para pessoa, do que do próprio fator de stress. (Leal, 1998; Meyer, 2003)

Dentro dos fatores psico-emocionais ligados ao stress é frequente verificar-se a presença de emoções fortes agradáveis ou desagradáveis, frustração, insatisfação, medo e esgotamento por cansaço, insegurança, preocupações profissionais, relacionamentos difíceis, alterações da quantidade e qualidade do sono, a doença e a morte. (Ogden, 2012)

Os fatores físicos que estão descritos com maior frequência são a doença física, o cansaço físico, desregulação do ritmo biológico que ocorre muitas vezes em indivíduos que trabalham por turnos. (Ogden, 2012)

Fatores biológicos são todos aqueles que suscitam alterações biológicas excessivas, como por exemplo, a subalimentação. Esta pelo déficit de macro e micronutrientes necessários ao correto funcionamento do metabolismo, pode provocar um desequilíbrio no seu funcionamento; assim como a superalimentação, que pode mostrar-se altamente nociva porque o excesso de gorduras, de açúcar, de sal, de café, e até de tabaco e de álcool levam a grandes modificações metabólicas. (Leal, 1998)

O café, mais especificamente a cafeína, provoca um aumento rápido e significativo de adrenalina e noradrenalina. Na sociedade moderna o consumo de café é grande e diário sendo que a agressão ao nosso organismo é constante. (Parsey *et al*, 2002)

O álcool induz um aumento da atividade do sistema nervoso simpático assim como das glândulas supra-renais produzindo assim uma reação orgânica que por sua vez é uma resposta semelhante ao stress. (Ogden, 2012; Parsey *et al*, 2002)

O género é um fator que influencia a resposta ao stress, antecedendo e moderando o impacto que o agente nocivo pode ter no estado de saúde. Ambos os sexos estão sujeitos à pressão e ao stress mas reagem de formas diferentes. (Ogden, 2012; Parsey *et al*, 2002) Verifica-se que as mulheres são mais sensíveis e vulneráveis que os homens aos impactos emocionais, logo mais vulneráveis ao stress. Há uma diferença na estratégia usada para suportar o stress assim como há diferenças no suporte social que tem um efeito moderador sobre as tensões emocionais. Desta forma as mulheres

apresentam sinais de burnout (exaustão emocional) e episódios depressivos mais frequentemente que os homens. (Calais, Andrade, & Lipp, 2013; Maslach, 2003)

A idade é uma variável individual que influencia a forma como vivenciamos o stress a diferentes níveis. Vários autores têm verificado a influência da idade na percepção do stress assim como dos fatores de stress, do suporte social e do tipo de estratégias de coping seleccionadas para lidar com o stress. Verifica-se que a idade surge como uma maturidade em vivenciar o stress dependendo do tipo de aprendizagem e experiências de vida. (Maslach, 2003)

1.5- Vulnerabilidade ao stress

Vulnerabilidade é um conceito bastante usado na conceptualização e investigação do stress psicológico e adaptação. (Lazarus & Folkman, 1984)

Existem diferenças individuais no que toca à vulnerabilidade, onde perante fatores de stress ambiental, existem indivíduos que se fortalecem e mantêm a capacidade de permanecer bem, enquanto outros, desenvolvem perturbações psicológicas. (Serra, 2000)

Segundo Serra (2000) os efeitos do stress sobre o indivíduo são mediados por variáveis de natureza biológica, psicológica e social, onde algumas variáveis atenuam os efeitos do stress, enquanto outras, acentuam esses mesmos efeitos.

Pode definir-se a vulnerabilidade como um estado de menor resiliência perante fatores nocivos e agressões. Sendo assim, a vulnerabilidade assume um papel importante na variabilidade inter-individual. (Serra, 2000)

O objetivo não se deve centrar nos efeitos “psicopatológicos” e da doença, mas sim, nos fatores que podem proteger o indivíduo do seu ambiente, tornando-o mais resiliente. Por conseguinte a abordagem para se compreender a vulnerabilidade deve ser multifatorial, onde se tenta compreender, tanto os fatores de vulnerabilização, como os fatores de proteção de um indivíduo. (Serra, 2000)

Serra (2000), afirma que existe uma vulnerabilidade genética, ou seja, uma predisposição na informação genética que, pode favorecer o aparecimento de determinados desequilíbrios mentais, como a esquizofrenia e a psicose maníaco-depressiva, existindo casos de famílias que mostram uma maior prevalência de determinadas perturbações mentais. A carga genética não é suficiente por si só para produzir um distúrbio no indivíduo, necessitando sempre de fatores potenciadores que induzam o aparecimento da alteração nociva.

A vulnerabilidade social diz-se como uma variável que pode constituir um fator à doença mental, como o estatuto socioeconómico, normalmente associado ao desemprego e condições de habitação precárias sendo condições que estão associadas ao aparecimento da depressão. (Maslach, 2003; Serra, 2000)

1.6- *Burnout*

Burnout é um termo que tem vindo a ser usado para descrever uma síndrome comum nos profissionais de saúde. Não existe consenso sobre a definição concreta de burnout. Tem sido descrito como uma síndrome psicológica que envolve longas e repetidas respostas aos agentes stressores. Envolve stress crónico que resulta de uma incongruência entre o indivíduo e o trabalho, englobando exaustão emocional, despersonalização, baixa produtividade e sensação de incapacidade. À medida que os recursos emocionais vão enfraquecendo, o indivíduo sente uma incapacidade de reponder psicologicamente, apresentando atitudes negativas, sentindo-se insatisfeito no trabalho, quer pelo seu desempenho quer pelas relações interpessoais no local de trabalho. (Maslach, 2003; Monroe, Rohde, Seeley, & Lewinsohn, 1999)

Maslach (2003) afirma que o burnout se correlaciona com a não identificação com o local de trabalho, sendo que as tarefas ligadas ao trabalho se apresentam pouco significativas.

O burnout está muitas vezes ligado à vontade de deixar o emprego e correlacionado de forma positiva com altos valores de exaustão emocional e elevados valores de despersonalização. Contudo estando o burnout associado à degradação de relações interpessoais, isto não ocorre apenas no ambiente profissional, ocorrendo também no ambiente familiar, onde se observa que o indivíduo apresenta dificuldade em se relacionar com os elementos da família e amigos. As mulheres, pessoas jovens,

casados e indivíduos com elevado nível de educação apresentam maiores valores de exaustão emocional do que respetivamente, os homens, pessoas de idades mais avançadas, solteiros ou divorciados e indivíduos com baixo nível de educação. (Calais *et al*, 2013; Maslach, 2003)

Estando o burnout associado a sintomas de stress crónico, aparece também relacionado de forma positiva com o maior consumo de substâncias, chamadas aditivos, como por exemplo o álcool e tranquilizantes. (Leal, 1998; Maroco & Tecedreiro, 2009)

1.7- Resposta biológica ao stress

A fisiologia do stress é de extrema complexidade e apesar da tendência de se atribuir um cariz negativo ao stress no que toca à saúde, existem muitas respostas fisiológicas envolvidas neste mecanismo que actuam de forma a promover a acção e a sobrevivência do indivíduo. As constantes ativações destes sistemas promovem a sua desregulação tornando o organismo vulnerável ao aparecimento de várias patologias. Sabendo que os seres humanos são todos diferentes, estes reagem também de forma distinta ao stress, dependendo essa resposta de vários fatores, como a duração e intensidade do agente stressor, da carga genética do indivíduo, do equilíbrio ou desequilíbrio hormonal presente no momento, das experiências anteriores do indivíduo e do apoio social. (Childre, 1994; Lazarus, 1993)

O cérebro recebe a informação proveniente do estímulo stressor, prececionando-a como uma ameaça no sistema límbico, permitindo assim a activação do hipótalamo, sendo que este faz parte integrante dos sistemas nervoso autónomo e sistema endócrino, controlando-os de forma directa e indirecta. O sistema nervoso autónomo prepara o organismo para a acção, activando órgãos, glândulas e tecidos como representado na figura 1. (Palma, Tiba, Machado, Tufik, & Suchecki, 2007)

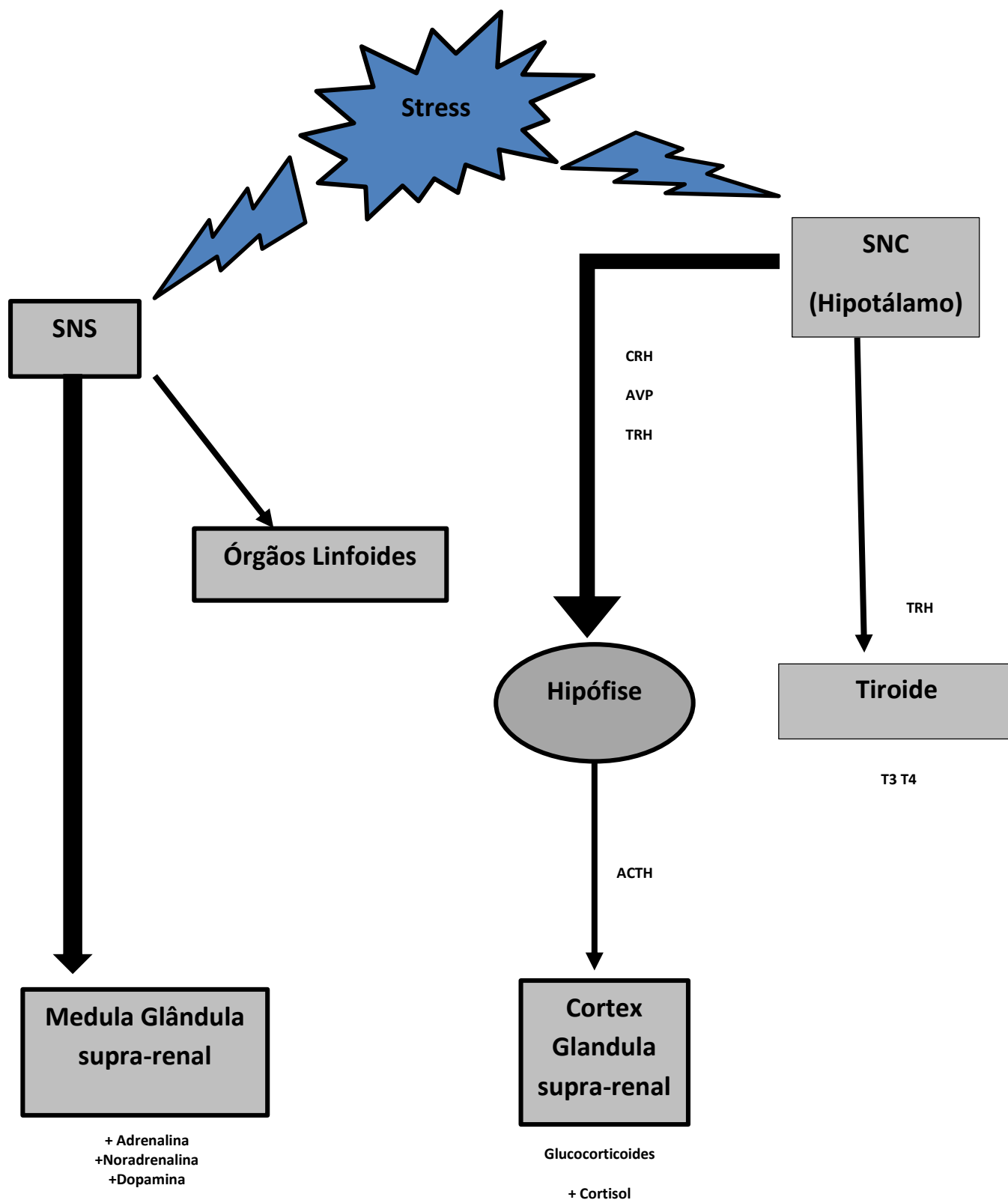


Figura 1- Esquema representativo da ligação entre o ambiente psicossocial e o organismo que pode levar a uma sequência de acontecimentos fisiológicos durante a resposta ao stress. CRH representa o fator de libertação corticotropina, ACTH a adrenocorticotropina, TRH o fator de libertação de tireotopina, T3 tiroxina e T4 tetratiroxina. (Adaptado de Opperman, 2002)

O sistema endócrino inicia a sua função com a produção de fatores de libertação no hipotálamo, lançando-os na corrente sanguínea para activação da hipófise. (Fator de libertação de corticotropina (CRH) e fator de libertação de tireotropina (TRH)) O fator CRH estimula a neurohipófise de forma a esta libertar adrenocorticotropina (ACTH) que por sua vez atua nas glândulas supra-renais para que estas libertem na corrente sanguínea corticosteroides, nomeadamente o cortisol produzido no cortex, as hormonas produzidas na medula da glândula supra-renal, adrenalina e noradrenalina. O fator TRH libertado pelo hipotálamo vai por sua vez atuar sobre a tiróide induzindo a produção de tiroxina (T3) e tetratiroxina (T4) (Canali & Kruel, 2001; Palma *et al*, 2007).

Este é um processo complexo, mas permite que o organismo esteja pronto para a agir. Segundo a teoria da Síndrome Geral de Adaptação desenvolvida por Selye, após a percepção do estímulo de stress dá-se a reação de alarme verificando-se a ativação do sistema nervoso simpático (SNS), levando ao respetivo aumento de produção de adrenalina e noradrenalina que eleva todo o sistema de defesa biológico de forma a estar preparado para a ação. A fase de resistência é iniciada no momento da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renais (HHA), com o objetivo de devolver a homeostasia ao organismo. (Borràs, 1994)

2- Periodontite

2.1- Anatomia Periodontal

O termo periodonto é utilizado para designar, genericamente, um conjunto de estruturas anatómicas que têm como função inserir o dente no tecido ósseo do maxilar e da mandíbula de forma a manter os dentes em posição e em função.

É constituído por:

- Gengiva,
- Ligamento periodontal,
- Osso alveolar
- Cimento radicular.

Todas estas estruturas são diferentes em relação à sua composição bioquímica, arquitetura e localização que ocupam, mas funcionam em conjunto como uma só unidade (periodonto). Qualquer alteração numa destas estruturas pode repercutir-se nas restantes estruturas periodontais. (Lindhe, Karring, & Lang, 2005)

O sulco gengival é o espaço que se apresenta em redor do dente e a sua profundidade é um parâmetro de extrema importância para o diagnóstico da doença periodontal, sendo que a profundidade de um sulco anatomicamente e fisiologicamente saudável deve ser inferior a 3mm. Um valor superior a 3mm indica a presença de uma bolsa periodontal. Dentro do sulco gengival circula o fluido crevicular que tem como função eliminar os resíduos do sulco gengival. É constituído por proteínas plasmáticas com capacidades antimicrobianas. (Braga *et al*, 2007)

O ligamento periodontal é constituído por tecido conjuntivo laxo amplamente vascularizado e rodeia toda a superfície das raízes dentárias, unindo o cimento radicular ao osso alveolar. Na sua constituição 60% são fibras de colagénio (fibras crestalveolares, fibras oblíquas, fibras apicais, fibras horizontais e fibras transeptais), 5% celulares e 35% de matriz intercelular, vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. (Carranza, Newman, Takei, & Klokkevold, 2012; Lindhe *et al*, 2005)

O cimento radicular é um tecido mineralizado que recobre a dentina radicular, não contém vascularização sanguínea nem linfática nem apresenta inervação. É nutrido por substâncias que difundem através do ligamento periodontal. Forma-se

continuamente ao longo da vida e não apresenta reabsorção nem remodelação fisiológica. O cemento radicular tem uma importante função na inserção das fibras de colagénio que se estendem das raízes dentárias ao osso alveolar. (Alves, Andion, Brandão, & Menezes, 2007; Carranza *et al*, 2012)

Os processos alveolares são partes da maxila e mandíbula que formam e dão suporte aos alvéolos dos dentes. São constituídos por osso e encontram-se em constante reabsorção e remodelação, onde se inserem as fibras de colagénio provenientes do ligamento periodontal. É constituído por osso cortical que recobre os alvéolos e por osso esponjoso que se localiza entre os alvéolos. (Alves *et al* , 2007; Lindhe *et al*, 2005)

2.2- Doença periodontal

A doença periodontal é caracterizada por um conjunto de alterações que afetam de forma mais ou menos severa as estruturas de suporte dos dentes, sendo estes tecidos moles ou tecidos duros. (Higfield, 2009; Papapanou & Lindhe, 2005)

Clinicamente a doença periodontal manifesta-se de variadas formas dependendo dos fatores de risco, das capacidades imunológicas do portador desta doença assim como das potencialidades dos microrganismos presentes na placa bacteriana. (Almeida, *et al*, 2006; Antonini, Cancellier, Ferreira, Scaini, & Streck, 20013)

Em 1999 a *American Academy of Periodontology* organizou um *workshop* internacional, tendo como presidente Gary Armitage e com o objetivo de classificar as doenças periodontais de forma sistemática. As doenças periodontais ficaram organizadas em oito categorias. (Almeida, *et al.*, 2006; Lindhe *et al*, 2005)

Sendo estas:

- Doenças gengivais
- Periodontite crónica
- Periodontite agressiva
- Periodontite como manifestação de doenças sistémicas
- Doenças periodontais necrosantes
- Abscessos periodontais

- Periodontites associadas a lesões endodônticas
- Deformidades e condições desenvolvidas ou adquiridas. (Lindhe *et al*, 2005; Almeida *et al*, 2006)

2.3- Periodontite

Periodontite é uma doença de caracter inflamatório, crônica ou agressiva, resultando da presença de bactérias, principalmente bactérias Gram- anaeróbias, nas superfícies dentárias, no sulco gengival e nas bolsas periodontais, provocando destruição dos tecidos periodontais e consequente migração apical do epitélio juncional. (Hajishengallis, 2014; Soares, Andrade, Pinto, Seabra, & Macho, 2009)

Pode ser classificada quanto à sua extensão em localizada se o número de localizações afetadas for inferior a 30% ou generalizada se for superior a este valor. É também classificada em relação à sua severidade tendo como base a perda de inserção clínica expressa em milímetros, podendo ser leve se a perda de inserção for entre (1 a 2 milímetros), moderada se for entre (3 a 4 milímetros) ou severa se a perda de inserção for superior ou igual a 5 milímetros. (Almeida, 2006; Armitage, 1999)

A periodontite é uma doença que evolui de forma gradual e que apresenta uma alternância entre períodos de maior evolução e outros de remissão tendo como maior fator etiológico a presença de bactérias da placa bacteriana, que provocam uma resposta imunoinflamatória no indivíduo, assim como dos produtos tóxicos provenientes do seu metabolismo. (Soares *et al*, 2009; Thurnheer & Belibasakis, 2015)

Gengivite é sempre a primeira fase da doença, onde ocorre inflamação gengival, havendo por vezes aumento do volume gengival assim como uma maior suscetibilidade à hemorragia, sem perda de tecidos de suporte e sem perda de inserção, mantendo-se o epitélio juncional unido ao dente. (Almeida *et al*, 2006; Clothier, Stringer, & Jeffcoat, 2007) A gengivite é uma situação reversível caso seja retirado o fator etiológico principal, que é a placa bacteriana, presente nas superfícies dentárias e sulco gengival. (Almeida *et al*, 2006)

O mecanismo de defesa mais importante é a resposta inflamatória que se manifesta primeiramente como gengivite, mas as variações de indivíduo para indivíduo

na capacidade protetora do sistema imunológico e as diferenças da capacidade patogénica das bactérias podem explicar a maioria das diferenças da susceptibilidade à doença periodontal. (Almeida *et al*, 2006; Alves *et al*, 2007)

A periodontite manifesta-se principalmente pela perda de inserção periodontal, situação em que ocorre a destruição do ligamento periodontal, tecido conjuntivo e migração apical do epitélio de união. A presença de placa bacteriana vai provocar também uma perda de inserção por reabsorção óssea ao nível do osso alveolar. (Abreu, Lopes, Pereira, Pereira, & Alves, 2010; Alves, Andion, Brandão, & Menezes, 2007)

Na periodontite verifica-se a presença de bolsas periodontais, sendo muitas vezes o único sinal clínico da doença. A difusão da inflamação, a mobilidade dentária patológica, recessões gengivais, halitose e até mesmo a presença de pus são também sinais de periodontite. (Lascala & Moussalli, 1985)

2.4- Epidemiologia da doença periodontal

A doença periodontal inclui gengivite e periodontite e é uma das doenças crónicas mais comuns nos seres humanos. A periodontite apresenta uma prevalência de 50% nos adultos, mas na população idosa a prevalência é mais alta: é estimado que seja superior a 70% nos idosos com idades compreendidas entre 60-74. (Carranza *et al*, 2012; Papapanou & Lindhe, 2005)

A doença começa como uma gengivite, e que se não for tratada, evolui para uma periodontite que progressivamente vai destruindo os tecidos de suporte dos dentes. Esta situação afeta a maior parte da população mundial com mais de 35-40 anos. Assim a doença periodontal parece ser um importante problema mundial de saúde pública. (Majem & Alonso, 2013; Papapanou & Lindhe, 2005; Lopez, Hujoel, & Belibasakis, 2015) Considerando todas as formas clínicas da sua apresentação, a doença periodontal é uma das doenças orais mais prevalentes em Portugal. A gengivite é comum em todas as idades e a periodontite é mais frequente em idosos, aparecendo também em adultos e em crianças quando estes estão sujeitos a certos fatores de risco durante um determinado período de tempo. (Baelum & Lopez, 2013; Majem & Alonso, 2013)

2.5- Etiopatogenia da periodontite

2.5.1- Placa bacteriana

Como já referido a periodontite é uma patologia multifatorial de carácter infecto inflamatório sendo que a placa bacteriana desempenha um papel fundamental na sua etiologia. (Alves *et al.*, 2007; Claffey, 2005)

A placa bacteriana é um biofilme que se encontra aderido às superfícies dentárias. Este biofilme é constituído por uma comunidade de microrganismos, 15% a 20%, sendo que 75% a 80% é matriz acelular onde se encontram presentes proteínas, hidratos de carbono, lípidos, sais minerais, fosfatos inorgânicos, ferro e água. Estes encontram-se organizados e cooperam para a sua manutenção como um todo. (Lang, Mombelli, & Attström, 2005; Lopez *et al.*, 2015; Majem & Alonso, 2013)

Após 1 a 2 dias sem medidas de higiene oral já se consegue ver placa bacteriana. A língua e a saliva assim como a passagem dos alimentos exercem uma remoção mecânica da placa nos 2/3 coronais vestibulares e linguais dos dentes, ficando a placa bacteriana acumulada no sulco gengival e nos espaços interdentários. (Lang *et al.*, 2005; Urenã & Moliz, 2013)

A formação de placa ocorre de forma constante e sempre com os mesmos mecanismos, sendo assim bastante previsível. Ocorre em 4 fases distintas: formação de película adquirida que cobre as superfícies dentárias, após o que se dá a colonização primária, colonização secundária e maturação da placa. (Urenã & Moliz, 2013)

Película adquirida é uma capa amorfa acelular e com uma espessura inferior 1µm que se forma junto às superfícies dentárias. Após a higiene oral forma-se a capa de hidratação de Stern que é constituída por iões de cálcio e de fosfato provenientes da saliva. Proteínas e glicoproteínas presentes na saliva vão unir-se á capa de Stern, assim como enzimas e restos glucídicos de origem bacteriana se juntam, formando assim a película adquirida que possui carga eletronegativa á superfície. (Urenã & Moliz, 2013)

A colonização primária ocorre entre as 4 e 24 horas após a higiene oral, onde se dá uma adesão irreversível e muito específica entre os recetores da película adquirida e as adesinas presentes nas membranas das bactérias. É ainda uma película muito fina e nesta fase, o seu metabolismo caracteriza-se por ser aeróbio. As bactérias ditas como colonizadoras primárias são principalmente do grupo dos estreptococos (*E. sanguinis*,

E. oralis, *E. intermedius*, *E. gordonii* e *E. mitis*), mas também existem outras espécies tais como *A. Actinomycescomitans* soro tipo A, *Eikenella Corrodens*, e espécies de *actinomyces* (*A. israelii*, *A. oris*, *A. naeslundii* e *A. gerencseria*) estando presentes também outras espécies mas em menor proporção sendo que quase todas elas são aeróbias e anaeróbias facultativas. (Carranza *et al*, 2012; Urenã & Moliz, 2013)

Após 1 dia e durante aproximadamente 14 dias tem lugar a colonização secundária que se dá por co agregação entre as bactérias colonizadoras primárias e as secundárias e entre estas e as terciárias, assim aumentando sucessivamente de espessura a película adquirida. Como espécies bacterianas presentes nesta fase aparecem em maior número bacilos anaeróbios facultativos como a *Eikenella corrodens* e aparecem também *Capnocytophaga spp*, *Eubacterium nodatum*, *A. Actinomycescomitans* soro tipo B, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* entre outras. (Urenã & Moliz, 2013)

A placa bacteriana diz-se madura, quando se verifica um equilíbrio na sua composição que varia em função da zona em que está inserida. Nesta fase a placa contém uma menor concentração de microrganismos sendo constituída por compostos orgânicos, água, hidratos de carbono, lípidos, proteínas e glicoproteínas. O tempo decorrido entre o início da formação de placa até ao momento em que se torna placa madura é de aproximadamente catorze dias. (Hienz & Ivanovski, 2015; Urenã & Moliz, 2013)

A placa bacteriana pode acumular-se em variadas zonas, estando estas divididas no geral em supragengival e subgengival. (Lang *et al*, 2005; Piochi, 1985)

Placa supragengival, é clinicamente visível quando apresenta ainda uma pequena espessura. À medida que se acumula vai-se tornando numa massa globular bastante visível e que se não for removida cresce ficando madura e provocando gengivite como consequência primária. Desta forma permite a criação de um ambiente propício para a formação de placa subgengival, estimulando a sua futura patogenicidade. (Hienz & Ivanovski, 2015)

A placa subgengival apresenta uma espessura reduzida, não tem capacidade adesiva. Encontra-se dentro do sulco gengival ou até mesmo dentro das bolsas

periodontais. Apresenta uma maior quantidade de bactérias anaeróbias e tem como fonte nutricional o fluido crevicular presente no sulco gengival. (Wade, 2013)

2.5.2- Flora microbiana

Na cavidade oral estão presentes variadas populações bacterianas, que mesmo sofrendo algumas alterações quer quantitativas quer qualitativas mantêm-se estáveis, devido a fatores intrínsecos e extrínsecos do hospedeiro. As colônias bacterianas estão mais concentradas em determinados locais também designados por nichos bacterianos, sendo estes o dorso da língua, o sulco gengival e a própria placa dentária. Alguns estudos mostram que existem cerca de 750 milhões de bactérias por cada mililitro de saliva e cerca de 200 bilhões por cada grama de placa dentária. Bactérias estas que vivem numa associação íntima com o hospedeiro sem provocar patologias são chamadas de bactérias comensais. (Socransky, Haffaiee, Cugin, Smith, & Kent Jr, 1998)

Para que se instale a doença periodontal é necessária a ocorrência simultânea de vários fatores, a susceptibilidade sistêmica e local do hospedeiro, existência de bactérias patogênicas que acentuem a condição infecciosa assim como as condições do meio devem contribuir para a expressão da virulência dos microrganismos. São conhecidas cerca de doze espécies patogênicas periodontais necessárias para a instalação, manutenção e progressão da periodontite. Cerca de 85% das espécies bacterianas presentes na doença periodontal são Gram-negativas anaeróbias, havendo também Gram-positivas mas em menor proporção. As espécies seguintes são as mais implicadas na doença periodontal: (Hajishengallis, 2014; Millhouse, *et al.*, 2014; Socransky *et al.*, 1998)

Aggregatibacter actinomycetemcomitans é um bastonete arredondado Gram-negativo, sendo uma espécie que está frequentemente presente em lesões de periodontite juvenil localizada, atualmente designada Periodontite Agressiva.

Porphyromonas gingivalis é um bastonete Gram- negativo anaeróbio podendo exibir morfologias de cocos a bastonetes. Parece provocar respostas imunitárias locais e sistêmicas em indivíduos com periodontite.

Tannerella forsythia é um bastonete fusiforme Gram- negativo anaeróbico que tem propensão para a zona subgengival e aparece em maior número em zonas com periodontite destrutiva com aumento de profundidade de sondagem, sendo a espécie mais encontrada nas células epiteliais que recobrem as bolsas periodontais.

Prevotella intermedia é um bastonete arredondado anaeróbico Gram-negativo que parece ter um papel importante na gengivite ulcerativa necrosante.

Fusobacterium nucleatum é também um bastonete fusiforme anaeróbico Gram-negativo e é reconhecido o seu papel integrante na microbiota subgengival.

Campylobacter rectus é um vibrião móvel, anaeróbico, Gram-negativo e tem sido observado em maior número em zonas com periodontite do que em zonas saudáveis.

Eikenella corrodens é um bastonete pequeno anaeróbico. Tem-se verificado correlação entre este microrganismo e as osteomielites.

Parvimonas micra, que como o próprio nome indica é um coco pequeno, anaeróbico Gram-positivo. Estudos mostram que esta espécie apresenta-se em maior número em pacientes com periodontite severa generalizada.

Streptococcus intermedius é também um coco anaeróbico Gram-positivo.

Espiroquetas são microrganismos anaeróbios Gram-negativos muito comuns em bolsas periodontais. Têm sido implicadas na etiologia das doenças periodontais necrosantes.

Sendo que as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Treponema denticola* são as principais bactérias presentes na periodontite. (Armitage, 1999; Socransky & Haffajee, 2003; Tanner & Taubman, 1999)

2.6- Mecanismo fisiopatológico da periodontite

Sendo a periodontite uma patologia oportunista, que não depende apenas da presença de placa, é induzida e influenciada pelas alterações qualitativas da microflora presente na cavidade oral. Alterações no equilíbrio entre os microrganismos e o sistema imunitário do hospedeiro provoca uma resposta inflamatória exacerbada. (Hienz & Ivanovski, 2015; Tanner & Taubman, 1999)

Têm sido várias as evidências que demonstram que a maior parte da destruição observada na periodontite se deve à própria resposta imune do hospedeiro aos antígenos produzidos pelas bactérias. A resposta imunológica está intimamente relacionada com o início e a evolução da doença periodontal. A resposta inflamatória de defesa no hospedeiro, podendo ser uma resposta inata (inespecífica) se for o primeiro contacto entre os microrganismos e o sistema imunológico, ou adaptativa (específica) se já ocorreu um contacto anterior entre estes microrganismos e o hospedeiro. Como consequência dos produtos tóxicos libertados pelas bactérias tais como a amónia, indol sulfeto de hidrogénio e ácido butírico, assim como proteases capazes de degradar os tecidos periodontais dá-se uma vasculite nos pequenos vasos sanguíneos. O epitélio juncional é assim atravessado pelas bactérias e pelos seus produtos lipopolissacarídeos (LPS). (Claffey, 2005 ; Wade, 2013)

Como resposta do sistema imunitário à presença destas bactérias há uma mobilização dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) para o sulco gengival. (Kinane, Berglundh & Lindhe, 2005) Os neutrófilos vão libertar metaloproteinases (colagenases) que degradam o colagénio, aumentando a agressão aos tecidos moles. Os monócitos, fibroblastos e as células epiteliais promovem a libertação de citocinas inflamatórias, interleucina-1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral (TNF- α) que por sua vez estimulam os osteoclastos a promoverem a reabsorção óssea inerente à periodontite. As citocinas induzem também a produção de prostaglandinas e em particular a PGE-2, que é um potente vasodilatador agindo sobre os fibroblastos e osteoclastos promovendo também a reabsorção óssea, assim como a produção de interferão- γ e interleucina-2 que são moduladores da inflamação crónica, produzidos pelos linfócitos. Estes são importantes controladores de produção de anticorpos, detetados no fluido crevicular assim como no soro sanguíneo. (Claffey, 2005; Kinane *et al.*, 2005; Mengel, Bacher, & Jacoby, 2002; Rethman, 2010)

Estudos sobre a associação entre a periodontite e os níveis sistêmicos das citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6 TNF- α concluíram que os indivíduos com periodontite apresentavam níveis de IL-6 mais elevados e indivíduos com periodontite moderada a severa apresentavam níveis de IL-1 β e TNF- α mais elevados. Após tratamento periodontal verificaram um decréscimo nos valores de IL-6 e TNF- α . Desta forma é possível afirmar a correlação positiva entre estes marcadores inflamatórios e a doença periodontal. (Cochran, 2008)

A doença periodontal é uma doença multifatorial sendo que a presença de placa bacteriana é essencial para todo o processo patológico. A suscetibilidade do hospedeiro e a resposta imune do mesmo são sem dúvida fatores importantes na etiopatogenia da doença periodontal, sendo que o meio deve contribuir para a expressão dos fatores de virulência ou estimular as bactérias a produzi-los. (Carranza *et al.*, 2012)

2.7- Fatores de risco da doença periodontal

Como descrito anteriormente, a periodontite é uma doença inflamatória de caráter predominantemente crônico e multifatorial, que resulta de uma relação entre o seu principal fator etiológico, sendo este a presença de bactérias específicas na placa bacteriana e a existência de fatores de risco locais, sistêmicos e comportamentais. Fatores estes que vão modificar o equilíbrio entre o fator etiológico e o hospedeiro, influenciando positivamente a evolução da doença. (Kinane *et al*, 2005; Thomas, Dyke, & Dave, 2005)

Considera-se fator de risco, todas as características ou circunstâncias que acompanham um aumento da probabilidade de ocorrência do indesejado (neste caso de doença), sem que o dito fator tenha de intervir necessariamente na sua causalidade. (Mauro, Muzi, Guimarães, & Mauro, 2004; Mayfield, 2005)

2.7.1- Fatores de risco locais

Como fatores locais temos a morfologia do periodonto, forma dos arcos mandibulares e maxilares, inclinações dentárias, a superfície de contacto em áreas interproximais, os quais podem aumentar a retenção de placa bacteriana; e presença de cálculo dentário. As restaurações desbordantes, impactação alimentar, tratamentos ortodônticos e trauma oclusal são também possíveis fatores de risco. (Palmer & Soory, 2003; Thomas *et al*, 2005)

2.7.2- Fatores de risco sistémicos

Dentro dos fatores de risco sistémicos a diabetes é considerada como o único verdadeiro fator de risco para a doença periodontal, uma vez que se trata de uma associação que foi demonstrada por estudos longitudinais. As outras patologias são consideradas possíveis fatores de risco ou mais corretamente indicadores de risco, uma vez que a associação entre os mesmos e a periodontite só foi evidenciada por estudos de carácter transversal (Almeida *et al*, 2006; Mayfield , 2005)

Uma das doenças sistémicas que mais se relaciona com a doença periodontal é a diabetes mellitus, cerca de 75% dos doentes diabéticos sofrem de algum grau de doença periodontal sendo que está bem descrito que não é apenas a susceptibilidade a desenvolver doença periodontal, mas também a sua progressão e severidade estão aumentadas neste tipo de doentes. (Baelum & Lopez, 2013; Burt, 2005;Majem & Alonso, 2013)

A Diabetes Mellitus (DM) é uma patologia crónica que afeta cerca de 177 milhões de pessoas em todo o mundo e a OMS afirma que este número poderá duplicar em 2030, isto devido a maus hábitos alimentares, à obesidade, ao sedentarismo e ao envelhecimento da população mundial. (Almeida *et al*, 2006; Ohlrich, Cullinan, & Leichter, 2010)

Está bem descrito na literatura que pessoas com Diabetes Mellitus apresentam um risco aumentado de sofrerem de doença periodontal (DP), sendo mesmo a sexta complicação da diabetes. Os indivíduos diabéticos além de apresentarem uma incidência elevada de doença periodontal também apresentam uma progressão mais rápida assim como uma severidade mais acentuada. (Alves, Andion, Brandão, & Menezes, 2007; Xavier, Silva, Costa, & Corrêa, 2009)

O paciente diabético apresenta muitas alterações fisiológicas que diminuem a capacidade imunológica e a resposta inflamatória, aumentando a susceptibilidade às infecções. No entanto, a principal evidência que tem sido encontrada na relação da DP com a DM é que um bom controlo glicémico pode contribuir para um tratamento mais favorável da DP e, no sentido inverso, quando ocorre uma estabilização da DP, também pode ser observado um melhor controlo glicémico nos pacientes com DM, principalmente naqueles pacientes com DM do tipo 2. (Martinez *et al*, 2011; Ohlrich *et al*, 2010)

2.7.3- Fatores de risco comportamentais

Como o próprio termo indica, estes são fatores de risco modificáveis. O tabagismo e o alcoolismo são os comportamentos ou hábitos mais estudados a nível de associação com a periodontite. O tabaco apresenta uma relação bem estabelecida no que toca a aumentar não só a incidência mas também a progressão da doença periodontal, levando a um prognóstico de tratamento mais reservado. Os hábitos de higiene oral, no caso de serem insuficientes, são também um fator de risco modificável isto porque têm uma íntima relação com o principal agente etiológico, a presença de placa bacteriana. Também estão mencionados na literatura como possíveis fatores de risco, ou mesmo como indicadores de risco: a idade, raça, o estatuto socioeconómico e o stress. (Palmer & Soory, 2003; Thomas *et al*, 2005)

2.8- Consequências sistémicas da doença periodontal

Nas últimas décadas tem-se verificado que a doença periodontal pode provocar a disseminação de bactérias orais para o organismo assim como mediadores inflamatórios, podendo influenciar de forma negativa o prognóstico de algumas doenças sistémicas crónicas, tais como a doenças cardiovasculares, a Diabetes Mellitus, infeções respiratórias, artrite reumatóide e até provocar partos prematuros. (Scannapieco, Bush, & Paju, 2003).

A aterosclerose é descrita como uma doença inflamatória crónica que diminui o calibre de uma artéria de forma progressiva. A obstrução dos vasos sanguíneos é feita pela formação de placas de ateroma, sendo estas formadas por placas focais de tecido adiposo na camada íntima arterial, contendo também células necróticas, cristais de

colesterol, macrófagos transportadores de lípidios, proteínas plasmáticas de superfícies tais como fibrinogénio e fibrina, células musculares lisas hipertróficas e linfócitos T. (Bon, Pugliese, Cláudio, Patin, & Oliveira, 2010; Vaith & Potempa, 2000)

O paciente com presença de placas de ateroma está mais propenso a trombozes, devido aos ateromas servirem de substrato para aumentar a agregação plaquetária, aumentando assim a probabilidade de formação de trombos. Estudos recentes têm demonstrado a existência de uma relação direta entre as lesões ateroscleróticas e os processos infecciosos, onde o principal mecanismo pelo qual as infeções podem favorecer o aparecimento da aterosclerose será através da agressão que as bactérias e os seus produtos provocam nas células endoteliais. Essa agregação contribui assim para a manutenção de todo um processo inflamatório, com a libertação na corrente sanguínea de (LPS) que promovem a formação de mediadores inflamatórios tromboxano A₂, interleucinas 1 β e 6, proteína c-reativa (PCR) e fator de necrose tumoral (TNF), iniciando-se assim um processo inflamatório sistémico, e por conseguinte a formação das placas ateroscleróticas assim como de trombos. Pacientes diagnosticados com doença periodontal grave apresentam uma taxa de incidência de manifestações clínicas de doença arterial coronária ou de acidente vascular cerebral mais elevada do que pacientes sem doença periodontal. Assim os produtos bacterianos, em particular os LPS, podem afetar a parede endotelial dos vasos, o sistema da coagulação sanguínea e a função plaquetária, sendo desta forma um fator de risco para as doenças cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais. (Scannapieco *et al*, 2003; Vaith & Potempa, 2000)

A doença periodontal tem vindo a ser correlacionada com doenças do foro respiratório em especial com a Pneumonia Bacteriana e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. (Bansal, Khatri, & Taneja, 2013; Scannapieco, 2014)

A Pneumonia Bacteriana está dependente da presença na cavidade oral e orofaringe de bactérias patogénicas respiratórias, assim como a sua aspiração para as vias aéreas inferiores. Este transporte de bactérias das vias aéreas superiores para as inferiores dá-se por um mecanismo fisiológico normal que é a aspiração de pequenas quantidades de saliva. Para se dar a infeção pulmonar é necessário que os mecanismos imunológicos do hospedeiro não se apresentem eficazes. Contudo, pacientes com alteração de consciência mostram-se mais suscetíveis devido à aspiração de saliva ser

mais frequente em maiores quantidades. (Almeida *et al*, 2006; Bansal *et al*, 2013; Scannapieco *et al.*, 2003). Estudos efetuados em populações idosas demonstraram um aumento da susceptibilidade à pneumonia por aspiração, quando na saliva se observava a presença da bactéria *Porphyromonas gingivalis*, muito associada à doença periodontal. Estudos retrospectivos têm vindo a mostrar uma correlação positiva entre o estado periodontal e a função pulmonar, onde se verificou que há perda de função pulmonar quando existe perda de inserção periodontal. (Scannapieco *et al*, 2003; Zhou, Wang, Song, Zhang, & Wang, 2011; Thai, Papapanou, Jacobs Jr, Desvarieux, & Demmer, 2014) A ação de enzimas associadas à doença periodontal parecem promover também a adesão e colonização de bactérias responsáveis por causar doença pulmonar. Os tecidos periodontais face à agressão bacteriana produzem citoquinas que alteram o epitélio respiratório tornando-o mais vulnerável à colonização bacteriana. (Almeida *et al*, 2006; Glascoe, Brown, Mercer, & Lawrence, 2015) É de salientar que quanto mais severa for a doença periodontal, maior o consumo de tabaco, assim como piores forem os hábitos de higiene oral, maior o risco de doença pulmonar obstrutiva crónica. (Johannsen, Susin & Gustafsson, 2014)

A relação entre a doença periodontal e a incidência de partos pré-termo tem sido cada vez mais investigada. A OMS descreve que os partos pré-termo dão-se anteriormente à trigésima sétima semana completa de gestação, desde o primeiro dia do último ciclo menstrual. (Glesse, Mantesso, Ramalho, Simoni, & Chujfi, 2004) A periodontite, mais concretamente a disseminação bacteriana sistémica e os seus mediadores inflamatórios induzem o aumento da produção de PGE2, metaloproteinases e TNF- α decorrentes da resposta imunológica do periodonto, podendo desencadear a ocorrência de um parto pré-termo. Glesse e colaboradores (2004) num estudo com 81 mulheres verificou que mães com índice gengival severo associado á periodontite crónica generalizada ligeira apresentavam uma probabilidade doze vezes superior de ter bebés prematuros do que mães sem doença periodontal e que as mães de crianças prematuras com baixo peso ao nascer apresentavam quadros mais graves de doença periodontal. As infeções orais podem constituir assim uma fonte significativa de infeção e inflamação que promove a ocorrência de partos pré-termo. (Almeida *et al.*, 2006; Glesse *et al*, 2004)

Neste momento está estabelecido que a presença das bactérias periodonto-patogénicas expõe o hospedeiro a uma variedade de problemas sistémicos devido aos

mediadores inflamatórios libertados na corrente sanguínea. (Almeida *et al.*, 2006; Scannapieco *et al.*, 2003)

3- Relação entre o Stress e Periodontite

3.1- Stress, Cortisol e o Sistema Imunitário

O stress tem sido alvo de vários estudos nos últimos anos por parte da medicina. As evidências acumuladas nestes estudos têm demonstrado que o stress pode ser benéfico no sentido em que proporciona uma proteção ao indivíduo, melhorando as funções imunológicas em casos de stress agudo. Já no caso de stress crónico, um estímulo stressante prolongado no tempo, pode provocar o aumento a síntese de cortisol podendo desta forma desregular o sistema imunitário. (Lutofo, 2007) Pode definir-se stress como um processo complexo de resposta do organismo, a um acontecimento ou acontecimentos, que fazem parte do quotidiano e que possam ameaçar ou por em causa o bem-estar desse mesmo organismo. Desta forma, o stress pode ser desenvolvido e relacionado com fatores físicos e psicológicos. Estudos de natureza clínica e experimental têm demonstrado que o stress pode alterar a resposta imunitária de um indivíduo, aumentando a suscetibilidade a determinadas doenças, podendo ser autoimunes, alérgicas ou infecciosas. (Deak & Sternberg , 2004) O sistema imunitário pode ser influenciado pelo stress sob dois sistemas, o sistema nervoso central (SNC) e o sistema endócrino (SE). O SNA e o eixo hipotálamo- hipófise- adrenal (HHA) são os mecanismos que permitem a comunicação entre o sistema imunitário e o SNC. O SNA inerva os órgãos imunitários (medula óssea, gânglios linfáticos, baço e timo e tecidos linfoides). (Deak & Sternberg , 2004; Opperman *et al*, 2002)

Enquanto os sistemas anteriormente descritos apresentam funções internas de regulação do organismo, o sistema imunológico é responsável pela defesa do mesmo protegendo-o de agentes exteriores. É também o terceiro sistema envolvido na resposta fisiológica ao stress. A capacidade de imunidade é a capacidade de resistir a agressões provenientes de micro-organismos ou toxinas que tendem a lesar tecidos e órgãos e que podem ser agentes externos ao organismo (vírus e bactérias), ou células anormais, tecidos transplantados e alergénios. (Opperman *et al*, 2002; Ribeiro, 1998)

O sistema imunológico apresenta dois tipos de imunidade; imunidade inata e a imunidade adquirida. A adquirida por sua vez divide-se em dois tipos de imunidade: a humoral e a imunidade mediada por células, podendo o stress influenciá-las. O sistema de defesa humoral é mediado por anticorpos na corrente sanguínea. As células B conferem proteção contra agentes patogénicos que ainda não entraram nas células do organismo. Elas produzem imunoglobulinas, que têm a função de reconhecer e atacar os antígenos conferindo assim proteção contra bactérias, neutralizam toxinas produzidas pelas mesmas, previnem a reinfeção e atuam nas respostas alérgicas imediatas (Opperman *et al*, 2002). O sistema de defesa mediado por células atua através dos linfócitos T, produzidos no timo, que regulam o sistema imunitário. Entre várias atividades, as células T destroem antígenos, interleucinas, segregam IFN- γ . Os linfócitos T apresentam vários subtipos T helper (Th), T supressor (Ts) e T citotóxico (Tc). Outras células importantes são as “natural killers” N.K., que são destruidores naturais cuja atividade é a destruição de agentes estranhos. (Mengel, Bacher, & Jacob, 2002; Opperman *et al*, 2002).

Ainda existe muito por aprender sobre os efeitos do stress no sistema imunitário, mas as evidências sugerem que o stress afeta a função imunitária. O stress grave condiciona a redução do tamanho do timo, onde são produzidas as células T, e inibe a segregação de anticorpos. (Ayub *et al*, 2010)

Como verificamos o funcionamento fisiológico do stress é extremamente complexo e muitos mecanismos envolvidos ainda estão por descobrir. Uma das grandes dificuldades encontra-se na forma de avaliação da componente fisiológica do stress. O HHA segrega neurotransmissores e hormonas que controlam a atividade das células imunitárias. Desta forma, um estímulo stressante pode provocar a ativação do HHA e do SNA levando à produção de catecolaminas e de corticosteroides, nomeadamente o cortisol que por sua vez pode diminuir a resposta imunitária. O sistema imunitário tende a estar diminuído na presença de níveis elevados de cortisol incluindo a diminuição de neutrófilos, macrófagos e linfócitos e das suas imunoglobulinas. O cortisol pode também aumentar a produção de neurotransmissores como adrenalina, noradrenalina, neurocinina, e substância P assim como alterar a produção de citocinas anti-inflamatórias que interagem de forma direta e indireta, podendo alterar a resposta inflamatória. (Ayub, *et al.*, 2010; Lutofo, 2007; Ranabir & Reetu, 2011) Como já

referido o cortisol é uma hormona corticosteroide produzida no córtex da glândula supra-renal. Esta hormona está diretamente relacionada com o stress e apresenta ação catabólica no equilíbrio eletrolítico e no metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos. O cortisol é um dos glucocorticoides mais potentes, sendo a sua secreção controlada pela libertação da (CRH), produzida no hipotálamo, que estimula a libertação de (ACTH), hormona sintetizada na adeno-hipófise, que por sua vez atua intracelularmente, estimulando a síntese e secreção de hormonas no córtex da glândula supra-renal como representado na figura 2. (Deak & Sternberg , 2004) O cortisol assume um papel preponderante no feedback de produção hormonal e regulação de neurotransmissores por parte do hipotálamo, regulando o fenótipo de algumas células inflamatórias como os monócitos, neutrófilos e linfócitos influenciando deste modo a regulação das ações das moléculas pró-inflamatórias aumentando a produção de IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ e FEC-G/M assim como dos metabolitos do ácido araquidónico tais como as prostaglandinas, nomeadamente a PGE-2 e leucotrienos e diminuindo a produção de IL-2, levando a resposta imunitária para o domínio das células Th2 (resposta mediada por anticorpos) em relação às células Th1 (resposta mediada por células), acarretando uma maior lesão tecidular pela especificidade, efetividade e tempo de atuação dessa resposta. (Ayub *et al.*, 2010; Dhabhar, 2008; Opperman *et al.*, 2002)

O cortisol quando em níveis elevados inibe a produção de CRH a nível hipotalâmico por feedback negativo, suprimindo assim o sistema imunitário. Isso acarreta um decréscimo na produção de leucócitos aumentando o risco e susceptibilidade a doenças e infeções periodontais. Novas evidências demonstram que a CRH, as catecolaminas e outros elementos da cascata do stress, regulam o sistema imunoinflamatório de forma que a sua resposta seja aumentada ou reduzida. (LeResche, 2002; Yang, 2002) Se os níveis de cortisol ultrapassarem os níveis basais, por períodos de tempo extensos, podem ocorrer alterações sensoriais importantes como a redução auditiva, táctil e visual. Pode também provocar perturbações psicológicas como depressão, ansiedade e descontrolo. (Rosania, Low , McCormick , & Rosania, 2009)

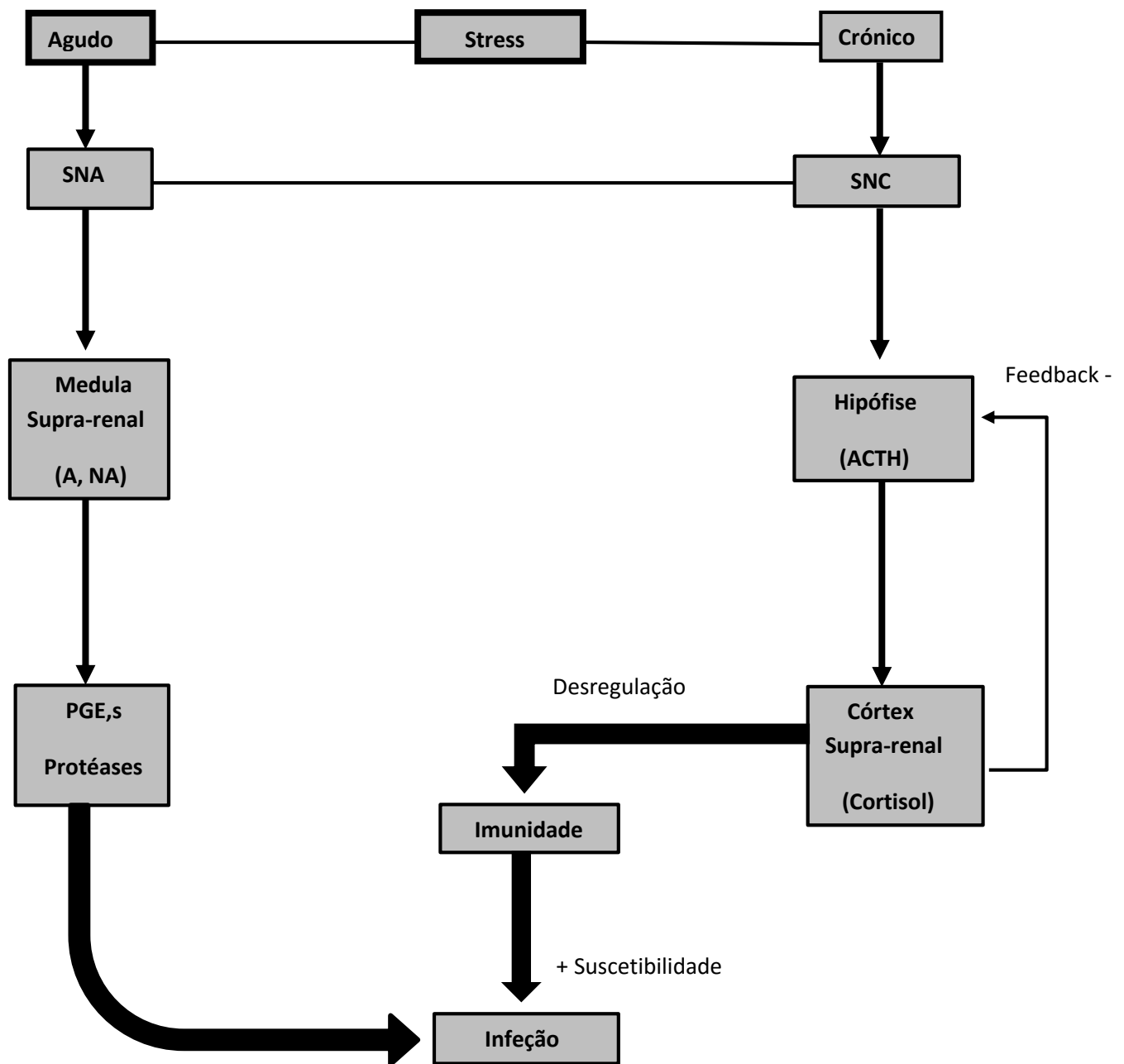


FIGURA 2 - Modelo fisiológico representativo da ação do stress sobre o sistema imunitário. SNA refere-se ao sistema nervoso autônomo, SNC ao sistema nervoso central, ACTH à hormona adrenocorticotrófica, A à adrenalina, NA à noradrenalina. (Adaptado de Opperman, 2002)

3.2- *Influência do stress na periodontite*

Os fatores de risco mais descritos na literatura como condições não alteráveis (genéticas, idade e diabetes) ou alteráveis (hábitos tabágicos e higiene oral) não têm permitido explicar a total variabilidade das manifestações clínicas da doença periodontal. Os fatores psicossociais, tais como o stress e a depressão, têm sido cada vez mais sugeridos como fatores adicionais permitindo explicar melhor a variabilidade encontrada.

Estudos efetuados nos últimos 10 anos indicam que podem haver uma forte relação entre stress, depressão e a doença periodontal nomeadamente a periodontite. Estes estudos sugerem dois mecanismos para esta relação. O mecanismo biológico indica que o stress e a depressão podem diminuir a função do sistema imunológico e facilitar a infeção e a inflamação crónica. Estes efeitos são mediados através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a produção de cortisol, um glucocorticoide capaz de reduzir a imunocompetência pela inibição das imunoglobulinas (IgA e IgG) e pela diminuição da função dos neutrófilos, o que conduz a um aumento da colonização bacteriana presente na placa dentária. Desta forma, não só está afetada a primeira linha de defesa do organismo no caso de invasão bacteriana dos tecidos periodontais (a presença de neutrófilos) assim como ocorre uma diminuição da capacidade do hospedeiro em combater a invasão do tecido conjuntivo. O stress pode provocar um desequilíbrio do sistema imunitário, levando a um domínio das células Th2 (resposta por anticorpos) sobre as células Th1 (resposta celular), promovendo aumento na produção das IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α e a diminuição na produção da interleucina-2 (IL-2) se o indivíduo sofrer de condições stressantes por períodos de tempo prolongados, o que leva à destruição inflamatória sustentada dos tecidos periodontais. (Ayub et al., 2010)

O mecanismo comportamental explica que as pessoas que sofrem de stress e depressão podem apresentar comportamentos prejudiciais à sua saúde. Apresentam tendência para negligenciar a higiene oral, pioram a sua condição nutricional com um consumo de dietas pouco saudáveis e aumentam os comportamentos de risco como fumar e consumo de bebidas alcoólicas. Isto leva a um aumento da carga bacteriana oral e diminuição da resistência dos tecidos periodontais, piorando toda a condição

inflamatória. Estes resultados têm implicações clínicas importantes porque sugerem que o combate aos fatores psicológicos, como stress e a depressão podem representar uma parte significativa na ação preventiva da saúde periodontal em geral, assim como prevenir que a inflamação oral se possa repercutir a nível sistémico em indivíduos suscetíveis. (Hilgert, Hugo, Bandeira, & Bozzetti, 2006; Leung, 2006; Peruzzo *et al.*, 2007; Rosania *et al.*, 2009)

Estudos avaliaram os níveis de alguns biomarcadores da doença periodontal na tentativa de os relacionar com o stress crónico. Os autores concluíram que o stress crónico aumenta de forma significativa a perda óssea, provocada pela periodontite, devido ao aumento local de fatores pró-inflamatórios (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ) e de pró-reabsorção (RANKL). (Peruzzo *et al.*, 2008)

Uma recente revisão sistemática da literatura foi publicada, com a intenção de tentar definir se o stress e fatores psicológicos podem ou não ser considerados fatores de risco para a doença periodontal. Para isso foram analisados 14 estudos com humanos, sendo que sete são estudos de caso-controlo, seis são estudos transversais e um é estudo de acompanhamento de caso clínico por um período de dois anos. Os resultados foram significativos, uma vez que oito estudos (57,1%) demonstraram uma associação positiva entre fatores psicossociais/stress e doença periodontal, quatro estudos (28,5%) mostram uma relação positiva do stress com pelo menos duas características da doença periodontal e apenas dois estudos (14,2%) mostraram um resultado negativo quanto a esta possível relação. (Peruzzo *et al.*, 2007) Contudo verificou-se uma falta de padronização nas metodologias aplicadas nesses estudos, assim como na análise dos indicadores clínicos em relação à avaliação do stress em termos quantitativos, para além dos fatores comportamentais e variações entre indivíduos na forma de encarar os estímulos stressantes. (Ayub *et al.*, 2010)

Deinzer e colaboradores (1998) observaram maior deterioração da saúde gengival em estudantes com sinais de stress (exames), o que não se observou no grupo sem stress (sem exames). O grupo exposto ao stress apresentou um nível maior de acumulação de placa bacteriana em comparação ao outro, mas não foi uma diferença significativa. O stress pareceu influenciar a saúde periodontal via sistema imunológico nesses indivíduos assim como através de um aumento de negligência na higiene oral.

Washul e colaboradores (2003) avaliaram a influência do stress em alunos. Analisaram a acumulação de placa bacteriana e o sexo do indivíduo relacionando os níveis de IL-1 β e recetor antagónico para IL-1 (IL-1ra) e os seus níveis no líquido crevicular. Concluíram que os locais com gengivite induzida apresentavam um aumento da IL-1 β em comparação com os locais saudáveis. As mulheres sem sinais de stress demonstraram menor quantidade de IL-1 β em resposta à acumulação de placa bacteriana e uma maior quantidade quando estimuladas por fatores de stress. O estudo demonstrou que na presença do stress ocorre um aumento da secreção de IL-1 β no líquido crevicular, tanto em locais com ou sem placa bacteriana. Sendo assim o stress parece potenciar o aumento de IL-1 β local. Este parece induzir a formação de fatores que atuam na destruição dos tecidos periodontais (PGE2 e IL-6).

Deinzer e colaboradores (2004) realizaram outro estudo para analisar os efeitos de uma gengivite experimental na PGE2 crevicular. Apesar do estudo se basear na mesma amostra do estudo de Waschul em 2003 e ter apresentado aumento de IL-1 β no líquido crevicular, não ocorreu aumento de PGE2. Contrariando assim a ideia de que a IL-1 β estivesse aumentada devido à acumulação de placa bacteriana, a qual induziria a formação de PGE2. Conclui-se assim que um estudo de toda a cavidade oral pode ser mais eficaz e que para haver aumento da concentração de PGE2 no líquido crevicular é necessário um certo nível de acumulação de placa bacteriana, capaz de induzir o aumento da PGE2.

Mengel, Bacher & Jacob, (2002) analisaram a presença de IL-1 β , IL-6 e os níveis de cortisol no sangue de pacientes com doença periodontal tentando correlacionar esses marcadores inflamatórios com o stress psicossocial. O grupo teste apresentava diversas formas de periodontite e o grupo controlo era saudável. Os níveis de cortisol no sangue não diferiram significativamente entre os grupos. Concluíram assim que não houve correlação positiva entre os mediadores imunológicos IL-1 β , IL-6, glucocorticoides e valores de stress, apesar dos pacientes com periodontite avançada (PA) generalizada não tratada, se apresentarem mais pessimistas e com níveis de stress mais elevados. Nestes pacientes também se verificou um nível elevado de IL-6 sérica. Neste estudo a amostra foi pequena e não conclusiva.

Vettore e colaboradores (2003) analisaram a influência do stress e ansiedade na resposta da terapia periodontal não cirúrgica em indivíduos com doença periodontal

crónica. Os autores concluíram que a cicatrização dos tecidos periodontais após a terapia periodontal não cirúrgica pode ser influenciada pelo stress e ansiedade e que altos valores de ansiedade foram encontrados nos indivíduos com doença periodontal crónica no início e após tratamento periodontal não cirúrgico. Reforçando assim a hipótese de que os fatores psicossociais podem contribuir na etiologia da doença periodontal.

Em estudos recentes tem sido descrito que a resposta à terapia periodontal é menos eficaz em indivíduos com níveis de stress mais elevados. Entre os doentes adultos com periodontite moderada a severa, verificou-se que os indivíduos com maiores níveis de stress apresentavam uma maior resistência à terapia não cirúrgica, do que os indivíduos com menores níveis de stress.

Johannsen, Äsberg, Söder, & Söder, (2005) analisaram a influência da ansiedade na inflamação gengival e evolução da doença periodontal em indivíduos fumadores e não fumadores. Houve relação entre o fator ansiedade e a presença de bolsas periodontais profundas em fumadores e da ansiedade com hemorragia à sondagem em não fumadores, sem bolsas periodontais. Concluíram assim que a ansiedade pode ter um efeito adverso sobre a saúde gengival e que o stress pode estar associado ao aumento da severidade da doença periodontal em fumadores. Johannsen e os seus colaboradores acreditam que o efeito do stress sobre os tecidos periodontais ocorre principalmente pelos mecanismos imunes do indivíduo.

Antila , Knuuttila , Ylöstalo, & Joukamaa, (2006) realizaram um estudo com a intenção de perceber o comportamento do indivíduo em relação à saúde, a auto percepção em relação à necessidade de tratamento dentário e a relação destes com os sinais de depressão e ansiedade. Verificou-se com que frequência os indivíduos realizavam a sua higiene oral, bem como a frequência das visitas ao dentista. Os indivíduos com sinais de depressão e de ansiedade apresentavam baixa frequência de higiene oral e uma menor quantidade de visitas ao dentista em relação aos indivíduos sem sinais de depressão e não ansiosos. Estes resultados suportam a hipótese de que os indivíduos com sintomas de depressão e ansiedade têm um risco mais elevado de comprometer a sua saúde oral, do que os indivíduos sem estes sinais, isto porque apresentam uma forte negligência com a higiene oral.

Num estudo retrospectivo a 6 anos feito por Linden e colaboradores (1996) investigou-se a possível associação entre o stress ocupacional e a periodontite progressiva. Verificou-se que a perda de inserção periodontal foi influenciada de forma significativa por fatores como o aumento da idade, condição socioeconómica precária, satisfação no trabalho e personalidade tipo A, o que sugere que o stress ocupacional pode ser um indicador de risco da periodontite.

Com base nos resultados de estudos de Junior, Oliveira, Holzhausen & Rossa, (2009) conclui-se que os pacientes com maiores níveis de stress apresentam maior severidade de destruição periodontal, representadas por maior prevalência de locais com perda de inserção periodontal superior a 3 mm.

O stress pode influenciar a patogénese da doença periodontal através de interações celulares e moleculares moduladas pelo cortisol. (Opperman *et al*, 2002)

III - CONCLUSÃO

Podemos afirmar que o stress altera o funcionamento normal do organismo, reduzindo as defesas e a imunocompetência, o que aumenta a vulnerabilidade à doença.

Sabe-se que a periodontite é uma doença infecciosa oportunista que leva a uma resposta inflamatória. Esta instala-se e progride quando ocorre um desequilíbrio entre a resposta imunitária do hospedeiro e a agressão causada pelas bactérias. Assim, sempre que se estuda se determinado hábito ou alteração sistêmica seja ela congênita ou adquirida, deve ser visto como um fator de risco para a doença periodontal devendo considerar-se o que isto pode acarretar na resposta do hospedeiro. Na presença de estímulos stressantes físicos, emocionais e de sinais do sistema imunológico frente a um agressor microbiano observa-se uma quebra da homeostasia do organismo. A inflamação periodontal e o stress psicossocial quando associados parecem atuar sinergicamente, gerando uma potencialização da ativação do sistema imunitário, com aumento dos níveis de citocinas pró – inflamatórias e também o aumento na atividade do HHA, libertando glucocorticoides com atividade imunossupressora. A atividade osteolítica das IL-1 β , PGE2 e do TNF- α é conhecida, bem como a atividade destrutiva do tecido conjuntivo das MMP. Todos estes eventos ocorrendo simultaneamente podem estar associados com a instalação e progressão das DP. Acredita-se haver a necessidade de mais estudos, com métodos para aferição corroborados cientificamente, do stress e um acompanhamento longitudinal dos pacientes. Somente assim, uma relação entre stress e DP poderá ser claramente entendida e estabelecida.

Quando se analisa um quadro de stress, não restam dúvidas de que este é capaz de levar à perda da homeostasia, através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HHA) e do sistema nervoso simpático (SNS), além de mudanças comportamentais, muitas vezes prejudiciais à saúde periodontal do indivíduo. Contudo, é importante realçar que essas modificações não ocorrem de maneira uniforme entre os indivíduos, sendo esse talvez, o motivo pelo qual ainda se encontrem diferenças significativas entre os estudos. É necessário, portanto, o estabelecimento de padrões de pesquisa e de seleção de pacientes, para que seja possível realizar análises comparativas e, dessa forma, determinar a real participação do stress no início e desenvolvimento das diferentes formas da doença periodontal. É bastante provável que o stress atue como um fator de risco real para todas as formas da DP, assim como já é considerado, desde a

metade do século vinte, para os casos de doença periodontal necrosante. O que as diferentes perspectivas apresentam sobre o stress, resulta de uma tentativa de integração de uma enorme diversidade e consideráveis debates, controvérsias e confusões. A maior matéria de debate está associada à questão das diferenças individuais nos processos relacionados com o stress.

Ainda não existem na literatura estudos longitudinais com um grande número de pacientes, facto que impossibilita a obtenção de evidências mais contundentes da relação entre o stress e a periodontite. Em função disso, fatores psicossociais como o stress, depressão e ansiedade são considerados atualmente indicadores de risco, sendo capazes de contribuir para a evolução da periodontite.

Algumas críticas relacionam-se com a questão da noção e unificação do conceito de stress, uma vez que os diferentes investigadores usam o termo com diferentes significados que integram a enorme e diversa literatura para abordar o simples conceito de stress. Além disso, a palavra stress nos tempos de hoje tornou-se um modismo na linguagem popular, estando culturalmente associada à ideia de sofrimento psicológico que pode tornar o conceito ambíguo. O campo do stress tem duas grandes fontes de confusão, os desacordos sobre a sua definição e a extensa aplicação a uma enorme e diversidade de fenómenos, sendo que estes se encontram interligados.

Torna-se importante salientar que com o atual aumento da esperança média de vida, é espectável que as patologias periodontais apresentem uma incidência cada vez maior, visto que parece estar intimamente relacionada com as faixas etárias mais avançadas. O estilo de vida das sociedades modernas tende a tornar-se cada vez mais desafiador e stressante como se tem verificado. A periodontite, sendo uma das patologias orais com maior incidência na população, torna-se extremamente importante tentar entender melhor os efeitos de todos fatores que a influenciam, visto que esta afeta de forma significativa não só a saúde oral como tem implicações a nível sistémico. Como ficou descrito neste trabalho o stress parece estar associado à ocorrência de periodontite, não estando completamente comprovado, é assim necessária a continuação do estudo desta temática para melhor entender esta relação.

IV - BIBLIOGRAFIA

- Abreu, Bolognesi., & Rocha. (12 de Setembro de 2015). *scielo.br*. Obtido de Scielo: www.scielo.br/pdf/rbp/v22s1/a14v22s1
- Abreu, L. M., Lopes, F. F., Pereira, A. F., Pereira, A. L., & Alves, C. M. (2010). Periodontal disease and systemic conditions: mechanisms of interactions. *Revista Pesquisa Saúde*, 11(2): 52-56.
- Almeida, R. F., Pinho, M. M., Lima, C., Faria, I., Santos, P., & Bordalo, C. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Rev Port Clin Geral*, 22:379-390 .
- Alves, C., Andion, J., Brandão, M., & Menezes, R. (2007). Mecanismos Patogênicos da Doença Periodontal Associada ao Diabetes Melito. *Arqu Bras de Endocrinol Metab*, 1050-1057.
- Antila , S., Knuuttila , M., Ylöstalo, P., & Joukamaa , M. (2006). Symptoms of depression and anxiety in relation to dental health behavior and self-perceived dental treatment need. *Eur. J. Sci*, 114:109-114.
- Antonini, R., Cancellier, K., Ferreira, G., Scaini, G., & Streck, E. (2013). Fisiopatologia da doença periodontal. *Revista Inova Saúde*, 2.
- Armitage, G. (1999). Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol*, (4)1:1-6.
- Ayub, L. G., Júnior, A. B., Grisi, M. F., Souza, S. L., Palioto, D. B., Panissi, C. R., & Júnior, M. T. (2010). Stress as possible risk factor for periodontal disease – literature review. *R. Periodontia* , 20(3):28-36.
- Baelum, V., & Lopez, R. (2013). Periodontal disease epidemiology – learned and unlearned? *Periodontology 2000*, 62: 37–58 .
- Bansal, M., Khatri, M., & Taneja, V. (2013). Potential role of periodontal infection in respiratory diseases-a review. *Journal of Medicine and Life*, 6(3): 244 -248.
- Bon, A., Pugliese, C., Cláudio, C. C., Patin, R. V., & Oliveira, F. L. (2010). Antioxidant vitamins and prevention of atherosclerosis in childhood. *Revista Paulista Pediatrca*, 28(4):373-80.
- Borràs, X. (1994). Condicionamiento Clássico de las Respuestas Inmunológicas. *Revista de Psicologia Geral e Aplic*, 429-439.
- Boyapati, L. (2007). The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontology 2000*, 44:195-210.

- Braga, F. S., Miranda, L. A., Miceli, V. d., Áreas, A., Figueredo, C. M., Fischer, R. G., . . . Sztajnbock, F. R. (2007). Chronic Arthritis and Periodontitis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 47(4): 276-280.
- Burt, B. (2005). Position Paper, Epidemiology of Periodontal Diseases. *J Periodontol* , 76(8):1406-1419.
- Calais, S. L., Andrade, L. M., & Lipp, M. E. (2013). Diferenças de Sexo e Escolaridade na Manifestação de Stress em Adultos Jovens. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 16(2):257-263.
- Canali, E. S., & Kruehl, L. F. (2001). Respostas hormonais ao exercício. *Rev. paul. Educ. Fís., São Paulo*, 15(2):141-53.
- Carranza, F. A., Newman, M. G., Takei, H. H., & Klokkevold, P. R. (2012). *Periodontia clinica*. Elsevier Editora Ltd.
- Childre, L. (1994). Um dia típico de stress. Em L. Childre, A Gestão do Stress, uma técnica para alívio do stress no momento (17-23). Califórnia: Planetary Publications.
- Claffey, N. (2005). Plaque Induced Gingival Disease. Em J. Lindhe, *Clinical of Periodontology and Implant Dentistry* (198-207). Oxford: Blackwell Publishing Ltd.
- Clothier, B., Stringer, M., & Jeffcoat, M. (2007). Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Practice & Research*, 21(3):451-466.
- Cochran, D. L. (2008). Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *Journal Periodontol*, 1569-1576.
- Cohen, S., & Wills, T. A. (1985). Stress, Social Support, and the Buffering Hypothesis. *American Psychological Association*, 98(2):310-357.
- Deak, A., & Sternberg, E. (2004). Psychoneuroimmunology-The relation between the central nervous system and the immune system. *Rev Bras Psiquiatr* , 26(3):143-144.
- Deinzer, R., Ruttermann, S., Mobes, O., & Herforth, A. (1998). Increase in gingival inflammation under academic stress. *J Clin Periodontology*, 25(5):431-433.
- Deinzer, R., Warschul, B., & Herforth, A. (2004). Effects of experimental gingivitis in crevicular PGE2 in split mouth trial . *J Clin Periodontal*, 31:501-505.
- Dhabhar, F. (2008). Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection versus Immunopathology. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*, 4(1):2-11.

- Favassa, C. T., Armiliato, N., & Kalinine, I. (2005). Aspectos Fisiológicos e Psicológicos do Estresse. *Revista de Psicologia da UnC*, 2(2)84-92 .
- Glascoe, A., Brown, R., Mercer, J., & Lawrence, L. (2015). The Impact of Periodontal Disease upon Osteoporosis, Cognitive Impairment, Respiratory. *International Journal of Dentistry and Oral Health*, 1.5:1-8.
- Glesse, S., Mantesso, A., Ramalho, S. A., Simoni, J. L., & Chujfi, E. S. (2004). Influência da Doença Periodontal no Trabalho de Parto Pré-Termo. *RGO*, 326-330.
- Gomes Filho, I., Macedo, T., Cruz, S. S., Soledade, K., Trindade, S., & Sarmento, V. (2006). Comparison of clinical diagnosis criteria to establish periodontal disease. *Revista Odonto Ciência*, 21(51) 77-81.
- Hajishengallis, G. (2014). Immuno-microbial pathogenesis of periodontitis: Keystones, pathobionts, and the host response. *National Institutes of Health*, 35(1): 1–17.
- Hienz, S. A., & Ivanovski, s. (2015). Periodontal Microbiology and immunobiology. Em I. Klineberg, & S. Eckert, *Functional Occlusion in Restorative Dentistry and Prosthodontics* (23-32). New york: Elsevier Health Sciences.
- Hilgert , J., Hugo , F., Bandeira , D., & Bozzetti , M. (2006). Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res* , 85(4):324–8.
- Higfield, J. (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal* , 11-26.
- Johannsen, A., Äsberg, M., Söder, P., & Söder, B. (2005). Anxiety, gingival inflammation and periodontal disease in non smokers and smokers – an epidemiological study. *R. Periodontia* , 32:488-491.
- Johannsen, A., Susin , C., & Gustafsson, A. (2014). Smoking and inflammation: evidence for a synergistic role in chronic disease. Em *Periodontology 2000* (111–126). Singapore: John Wiley & Sons Ltd.
- Junior, C. R., Oliveira, A. C., Holzhausen, M., & Rossa, E. G. (2009). Association between psychological stress and the clinical conditions of the periodontium. *Clínica e Pesquisa em Odontologia*, 1(1)43-47.
- Kinane, D. F., Berglundh, T., & Lindhe, J. (2005). Host-Parasite Interactions in Periodontal Disease. Em J. Lindhe, T. Karring, & N. P. Lang, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (150-175). Oxford: Blackwell Publishing Ltd.
- Lang, N. P., Mombelli, A., & Attsröm, R. (2005). Dental Plaque and Calculus. Em J. Lindhe, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (81-102). Oxford: Blackwell.

- Lascala, N. T., & Moussalli, N. H. (1985). *Periodontia Clínica*. São Paulo: Artes Médica LTDA.
- Lazarus, R. (1993). From psychological stress to the emotions. A History of Changing Outlooks. *Department of Psychology, University of California, Berkeley, California 94720*, 3(44):1-21 .
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). Stress appraisal and coping. Em R. S. Lazarus, & S. Folkman.
- Leal, M. (1998). *Stress e Burnout*. Porto: Porto Editora.
- LeResche, L. (2002). The role of stress in inflammatory disease, including periodontal. *Periodontology 2000*, 30(91-103).
- Leung, S. K. (2006). A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss. *Community Dent Oral Epidemiol*, 34(4):252-66.
- Linden, G., Mullally, B., & Freeman, R. (1996). Stress and the progression of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 23(7):675-80.
- Lindhe, J., Karring, T., & Araújo, M. (2005). Anatomy of the Periodontium. Em J. Lindhe, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (3-48). Oxford: Blackwell.
- Lopez, R., Hujoel, P., & Belibasakis, G. N. (2015). On putative periodontal pathogens: an epidemiological perspective. *Virulence*, 249-257.
- Lutofo, R. F. (2007). Relationship between Periodontal Disease and other Sistemic Conditions. *Revista de Periodontia*, 17(2):54-59.
- MacGrath, J. (1970). A conceptual formulation for reseach on stress. Em J. MacGrath, *Social and psychological factors in stress* (10-21). New York: Rinehart & Winston.
- Majem, L. S., & Alonso, J. L. (2013). Epidemiología. Em C. E. Sala, & P. B. García, *Odontologia preventiva y comunitaria* (19-60). Barcelona: Elsevier España, S.L.
- Maroco, J., & Tecedeiro, M. (2009). Inventário de Burnout de Maslach para estudantes Portugueses. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 10(2): 227-235.
- Martinez, A. B., Perez, P. M., Bermejo, M. E., Moles, M. Á., Ilundain, J. B., & Meurman , J. H. (2011). Periodontal disease and diabetes-Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16(6):722-9.
- Maslach, C. (2003). Burnout, the cost of caring. Los Altos: ISHK.

- Mauro, M. Y., Muzi, C. D., Guimarães, R. M., & Mauro, C. C. (2004). Occupational health risks. *R Enferm UER*, 12:338-45.
- Mayfield , H. (2005). Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* , 32(6):196-209.
- Mengel, R., Bacher, M., & Jacoby, L. F. (2002). Interactions between stress, interleukin-1 b,interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *Journal of clinical Periodontology*, 29: 1012–1022.
- Meyer, I. H. (2003). Prejudice, Social Stress, and Mental Health in Lesbian, Gay. *NIH Public Access*, 129(5): 674–697.
- Millhouse, E., Jose, A., Sherry, L., Lappin, D. F., Pate, N., Middleton, A. M., . . . Ramage, G. (2014). Development of an in vitro periodontal biofilm model for assessing antimicrobial and host modulatory effects of bioactive molecules. *BMC Oral Health*, 14(80): 1-11.
- Monroe , S. M., Rohde, P., Seeley, J. R., & Lewinsohn, P. M. (1999). Life Events and Depression in Adolescence: Relationship Loss as a Prospective Risk Factor for First Onset of Major Depressive Disorder. *Journal of Abnormal Psychology* , 108(4): 606-614.
- Morais, F. F., Baur, J. A., Martello, N. D., & Doine, A. I. (1985). Histologia do Periodonto. Em N. T. Lascala, & N. H. Moussalli, *Periodontia Clínica* (25-34). São Paulo: Artes Médicas LTD.
- Ogden, J. (2012). Health Psychology 5ª edição. Berkshire-England: Open University Press.
- Ohlrich, E. J., Cullinan, M. P., & Leichter, W. J. (2010). Diabetes, periodontitis, and the subgingival microbiota. *Journal of Oral Microbiology* , 1-8.
- Opperman, R. V., Alchieri, J. C., & Castro, G. D. (2002). Stress effects on immunity and periodontal disease. *Rev. Fac. Odontol*,43(2):52-59.
- Palma,, B. D., Tiba, P. A., Machado, R. B., Tufik, S., & Suchecki, D. (2007). Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal. *Rev Bras Psiquiatr*, 29(1):S33-8.
- Palmer, R., & Soory, M. (2003). Modifying Factors: Diabetes, Puberty, Pregnancy and Menopause and Tobacco Smoking. Em J. Lindhe, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (179-192). Oxford: Blackwell.
- Papapanou, P. N., & Lindhe, J. (2005). Epidemiology of Periodontal Diseases. Em J. Lindhe, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (50-73). Oxford: Blackwell.

- Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Simpson, N. R., Ogden, R. T., Heertum, R. V., Arango, V., & Mann, J. J. (2002). Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin. *Brain Research*, 173–182.
- Peruzzo, D., Benatti, B., Ambrosano, G., Nogueira-Filho, G., Sallum, E., & Casati, M. (2007). A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol*, 78(8):1491–504.
- Peruzzo, D. C., Benatti, B., Antunes, I., Andersen, M., Sallum, E., Casati, M., . . . Nogueira-Filho, G. (2008). Chronic stress may modulate periodontal disease: a study in rats. *J Periodontol*, 79(4): 697-704.
- Piochi, B. J. (1985). Microbiótica da cavidade oral. Em N. T. Lascaia, & N. H. Moussalli, *Periodontia Clínica* (83-90).
- Ranabir, S., & Reetu, K. (2011). Stress and hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(1):18-22.
- Rebesco, D., Storrer, C. M., Sousa, A. M., Lopes, T. R., Deliberado, T. M., & Ignácio, S. A. (2011). Comparison of two radiographic techniques. *RSBO*, 8(2):160-7.
- Rethman, M. P. (2010). Inflammation in Chronic Periodontitis an significant Systemic Diseases. *CDA Journal*, 38(4), 247-257.
- Ribeiro, P. (1998). *Psicologia e saúde*. Lisboa: ISPA.
- Rosania, A. E., Low, K., McCormick, C., & Rosania, D. (2009). Stress, depression, cortisol and periodontal disease. *J Periodontol*, 80(2): 260-266.
- Scannapieco, F. A. (2014). Individuals With Chronic Obstructive. *Journal of evidence-based dental practice*, 14(2): 79-81.
- Scannapieco, F. A., Bush, R. B., & Paju, S. (2003). Associations Between Periodontal disease and Risk for arteriosclerosis, Cardiovascular Disease, and stroke. *Health Sciences library*, 38-53.
- Serra, A. V. (2000). A vulnerabilidade ao stress. *Psiquiatria clinica*, 21(4):261-278.
- Seymour, G. (1991). Importance of the host response in the periodontium. *J Clin*, 18:421-426.
- Soares, D., Andrade, C., Pinto, A., Seabra, M., & Macho, V. (2009). Doenças da gengiva e periodonto em crianças e adolescentes. *Acta pediatrica portuguesa*, 40(1):23-29.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2003). Microbiology of Periodontal Diseases. Em J. Lindhe, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (106-139). Oxford: Blackwell.

- Socransky, S. S., Haffaiee, A. D., Cugin, M. A., Smith, C., & Kent Jr., R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Jornal Clin Periodontology*, 25: 134-144.
- Sparrenbergera, F., Santos, I., & Lima, R. (2003). Epidemiologia do distress psicológico: estudo. *Rev Saude Publica*, 37(4):434-9.
- Tanner, A. C., & Taubman, M. A. (1999). Microbiotica of initial Periodontitis in Adults. *Anaerobe*, 229-235.
- Thomas, E., Dyke, V., & Dave, S. (2005). Risk Factors for Periodontitis. *J Int Acad Periodontol*, 1-7.
- Thurnheer, T., & Belibasakis, G. N. (2015). *Integration of non-oral bacteria into in vitro oral biofilms*. Zürich: Taylor & Francis Group, LLC.
- Urenã, L. J., & Moliz, M. P. (2013). Biopelículas orales. Em E. C. Sala, & P. B. García, *Odontología preventiva y comunitaria* (63-90). Barcelona: Elsevier Espãna, SL.
- Vaith, P., & Potempa, L. (2000). Deposition of modified or native C-reactive protein in atherosclerotic arteries? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(4):1173-4.
- Vettore, M., Leao, A., Monteiro, d., & Quintanilha, L. (2003). The relationship of stress and anxiety with chonic periodontitis. *J Clin Periodontal*, 30 (5):394-402.
- Wade, W. G. (2013). The Oral Microbiome in Health and Disease. *Pharmacological Reserch*, 69, 137-143.
- Washul, B., Herforth, A., Stiller-Winkler, R., Idel, H., Granrath, N., & Deinzer, R. (2003). Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular IL1 β . *J.Clin.Periodontol*, 30:238-248.
- Wimmer, G. (2005). Coping with stress: Its infuence on periodontal therapy. *J Periodontol*, 76(1): 90-98.
- Xavier, A. C., Silva, I. N., Costa, F. O., & Corrêa, D. S. (2009). Condição periodontal de crianças e adolescentes com diabetes melitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 53(3), 348-354.
- Yang, E. G. (2002). Stress-induced immunomodulation and the implications for health. *Int Immunopharmacol*, 2:315-324.
- Zhou, X., Wang, Z., Song, Y., Zhang, J., & Wang, C. (2011). Periodontal health and quality of life in patients. *Respiratory Medicine*, 105, 67e73.